

EDİTÖR

Prof. Dr. Hayri BABA

Alanında Araştırmalar
ve Değerlendirmeler

BİYOLOJİ

Haziran 2025

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editör • Prof. Dr. Hayri BABA

Birinci Basım • Haziran 2025 / ANKARA

ISBN • 978-625-388-409-3

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı
Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Biyoloji Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler

Haziran 2025

Editör:
Prof. Dr. Hayri BABA

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

MANTAR KÖKENLİ ALKOLOİDLER VE AKTİVİTELERİ

Handan ÇINAR YILMAZ, Nazlı Pınar ARSLAN.....1

BÖLÜM 2

BİTKİSEL KORUYUCULARIN GENOTOKSİK AJANLARA KARŞI ETKİNLİĞİ: RHEUM RIBES L. VE ALLIUM CEPA MODELİ

Seren BENGÜŞAT, Dilek PANDIR.....17

BÖLÜM 3

SEKONDER METABOLİTLER; MİKSOMİSETLER (MYXOGASTRIA)

Damla ÇAPAR, Hayri BABA, Hasan AKGÜL39



BÖLÜM

1

MANTAR KÖKENLİ ALKOLOİDLER VE AKTİVİTELERİ

Handan ÇINAR YILMAZ¹

Nazlı Pınar ARSLAN²

Mesut TAŞKIN³

¹ Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler Bölümü, Bingöl., ORCID:0000-0001-7215-7822, hyilmaz@bingol.edu.tr

² Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler Bölümü, Bingöl., ORCID: 0000-0002-3951-4418, nparslan@bingol.edu.tr

³ Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum.

ORCID: 0000-0002-9350-9628, mesut.taskin@atauni.edu.tr

1. Giriş

Mantarlar, klorofil içermeyen ve absorpsiyon yoluyla beslenen organizmalardır. Doğada mineral ve madde dönüşümlerinin sağlanmasında kritik rol oynayan bu organizmalar, orman ekosistemleriyle simbiyotik ilişkiler kurarak yaşamaktadır. Mantarlar, topraktaki çeşitli mineralleri bünyelerinde biriktirme kapasitesine sahip olup, bu minerallerin depolanması ekosistem dengesi açısından önemli bir işlevi yerine getirir. Ayrıca, yaşamsal habitatları doğrultusunda, beslenme stratejilerine bağlı olarak farklı sekonder metabolitler üretme potansiyeline sahiptirler. Bu metabolitler, mantarların çevresel streslere karşı direnç kazanmalarını ve diğer organizmalarla olan etkileşimlerini düzenlemelerini sağlayabilir.

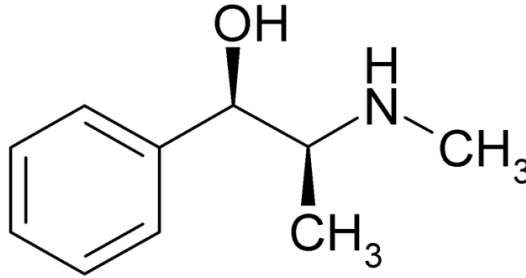
Mantarların yapısına bakıldığında, su, mineral, fibril, protein, yağ ve karbonhidrat gibi bileşenleri bol miktarda bulundurduğu belirlenmiştir. Erişkin bir mantar %80-95 oranında su içerirken, geneline bakıldığında %40'ın üzerinde karbonhidrat, %20-40 oranında değişen protein ve polisakkarit türevlerini içermektedirler. Yapılarında değişik aminoasitler bulundurmakta ve en yüksek seviyelerde çıkanlardan bazıları glutamin, asparajin ve methiyonindir. Makrofunguslarda doymuş ve doymamış yağ asitleri bakımından da zengin içeriklere ve yüksek seviyelerde doymuş yağ asitlerinden Linoleik, Oleik ve Palmitik asitlere sahiptir. Bunların yanı sıra insan metabolizması için gerekli olan tiamin, riboflavin vb. gibi çeşitli vitaminler, biyolojik aktiviteye sahip tür bazlı etken maddeleride bulunmaktadır. Bu maddeler günümüz dünyasında birçok alanda kullanılmakta olup, popülerliği giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, anti-tümör, anti-kanser, antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, immunostimülan gibi birçok biyolojik aktivite mantarlar ve içerdikleri etken madde ile lektinler, lanostanoitler ve diğer terpenoitler, steroller, fenolik bileşikler ve alkaloidler taşıdıkları bilinmektedir (Öztürk ve ark., 2015; Sullivan ve ark., 2006; Şöhretoğlu ve Huang 2018; Üstün, 2011; Wasser, 2011). Ayrıca mantarlardan elde edilen sekonder metabolitlerden ve bileşiklerden yeni farmösötik ürünler ve ilaçların üretilmesi için öncül bileşikler olarak kullanılmaya başlanmıştır (Homer ve Sperry, 2017).

Mantarlar hem besin kaynağı hem de geleneksel tedavide antik çağlardan beri tekin bir madde olarak kullanılmaktadır. Asya, Endonezya, Çin vb. kültürlerinde birçok mantar türünün tıbbi kullanımla-

rına ait kaynaklar bulunmakla birlikte milattan önce Çin’de yazılan “Materia Medica” adlı kaynakta birçok mantar türünün tıbbi kullanımları anlatılmaktadır (Wachtel-Galor, 2011). Günümüzde mantar bileşikleri ve ekstratlarıyla yapılan çalışmalar popülerlik kazanmakta fakat mantar alkoloitleri ile ilgili çok çalışma bulunmamaktadır. Mantarlar bileşikleri ve sekonder metabolitleri yaygın kullanıma sahip olmasına karşın fazla dikkat çekilmeyen farklı seviyelerde ve farklı biyolojik aktivitelere sahip mantar alkoloitleride bulunmaktadır. Bu açıdan çalışmamız, mantar alkaloidleri hakkında bilgi vermek ve işleyişlerini kısaca tanımlamak için iyi bir kaynak oluşturacağı şekilde oluşturulmuştur.

2. Alkoloitler

Alkoloitler, aminoasitlerden şekillenen, genellikle halkalı yapısında bir veya daha fazla sayıda azot atomu bulunduran, değişik seviyelerde bazı özellikte olan, çok az miktarlarda dahi kuvvetli fizyolojik ve farmakodinamik özellikle gösteren bileşiklerdir. Doğada genellikle tuz halinde bulunan bu maddelere alkaloid adı verilirken, aminoasitlerden türevlenmeyenlere pseudoalkaloit, azot atomu ayrı şekilde bulunanlara ise protoalkaloit adı verilir. Alkoloitler genellikle Angiospermelerde bulunmakla birlikte, mantarlarda, Pteridophyta’larda ve bakterilerde de bulunabilmektedirler (Dewick, 2002; Heinrich ve ark., 2012). En yaygın olarak görülen alkoloitler, morfin, striknin, kinin, efedrin ve nikotindir.



Resim 1: Genel alkaloid formülü

2.1. Alkaloidlerin Sınıflandırılması

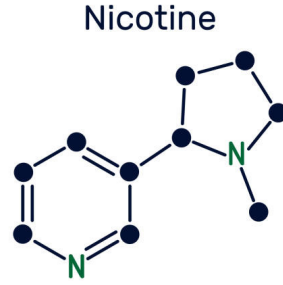
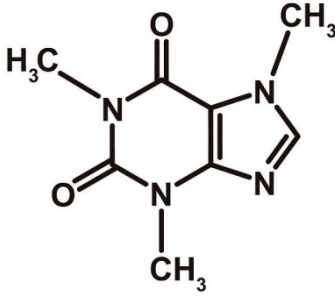
Alkaloidler normal koşullarında ve doğal kaynaklarda primer, sekonder, tersiyer ve nadiren kuaterner amonyum hidratları halinde bulunabilirler. Molekülünde oksijen atomu bulundurmeyenler genellikle sıvı ve uçucu olup, su buharıyla taşınabilen ve esansiyel kokulara sahiptirler (Örn: Ko-

nin, Nikotin, Spartein). Oksijen bulunduranlar ise genellikle katı halde ve kristalize bileşikler halindedirler (Örn: Kinin, Kafein, Morfin vb.).

Alkoloidler, etken maddelerinin sonuna –ine ya da –ina takıları getirilerek isimlendirilmeleri yapılır. Bazı özel durumlarda ise kimyasal ve fizyolojik etken durumlarına bağlı olarak veya otörlerine bağlı isimlendirilmelerde yapılabilmektedir. Örneğin; Emetin; kusturucu ya da Pelletierin; Pelletier vb. şeklinde isim alabilirler. Yapılarında bulunan farklılıklardan dolayı şekil ve orjinelerine göre alkoloidler 3 ana gruba ayrılmışlardır.

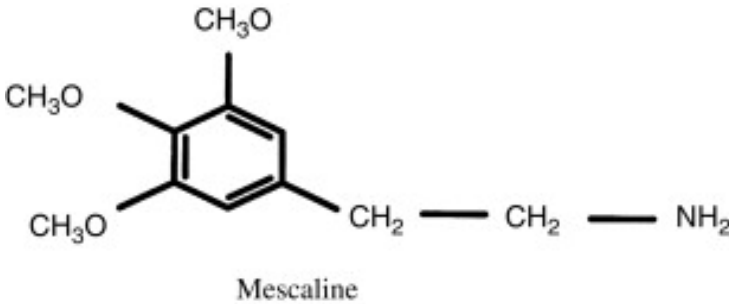
2.1.1. Gerçek Alkoloidler

Aminoasitlerden türevlenerek, heterosiklik halkalarını bir azotla ortaklaşa kullanırlar.



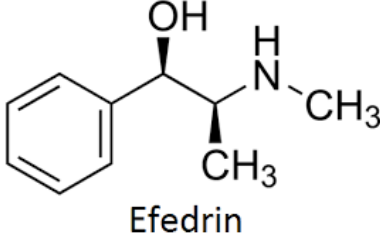
2.1.2. Protoalkoloidler

Gerçek alkoloidlerden farklı olarak, heterosiklik halkanın bir parçası değildirler. Bu tipler, L-Trozin ve L-Triptofan'lardan oluşmaktadır. Çeşit sayısı olarak en küçük grup olmakla birlikte, yapısal olarak basit ve halkasal yapıdadırlar. Hordenin, meskalin ve yhombin gibi bilindik örnekleri mevcuttur.

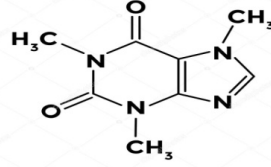


2.1.3. Yalancı alkaloidler

Gerçek ve protoalkaloidlerden farklı olarak tamamen temel karbon iskeletine sahip ve öncül (prekürsör) veya postkürsör olan öncül aminoasitlerden oluşmaktadırlar. Yapılarındaki azot atomu, yapılarına daha sonraki aşamalarda yerleşir. Kapsaisin, efedrin, kafein ve teobromin en bilindik örnekleridir.

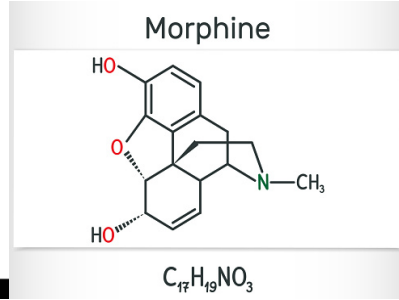
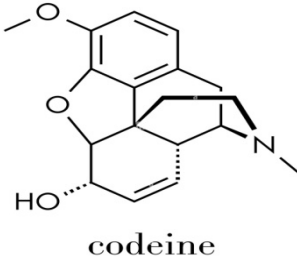


CAFFEINE



2.1.4. Alkaloidler

Morfin alt grubunun alkaloidleri olarak bilinirler, genellikle bitkisel kökenli olup, morfin, kodein, neopin, tebain ve oripavin gibi bilindik türleri vardır. Bitki sınıfındaki Papaver türlerinde bulunurlar.



2.2. Mantar Alkaloidler ve Aktiviteleri

Mantarlardan değişik birçok alkaloid elde edilmektedir. Sahip oldukları bileşikler, mineraller haricinde alkaloidler de farklı biyolojik aktivitelere sahiptirler.

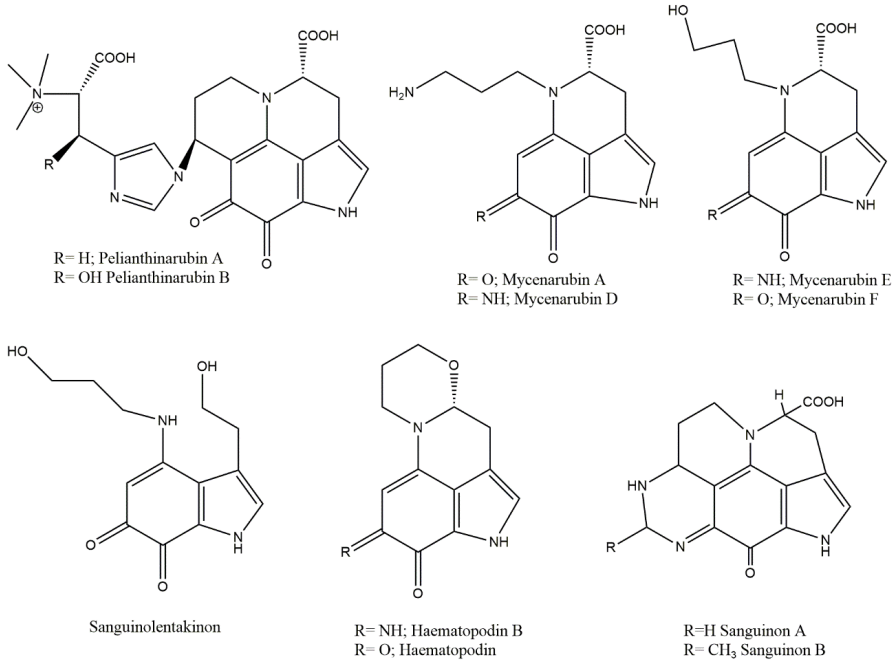
2.2.1. Pirolokinolin alkaloidler ve aktiviteleri

Pirolokinolin, deniz canlılarda yaygın bulunurken karasal canlılarda çok görülmemektedir. Çalışmaların farklı gelişmesiyle mantarlarda da bu iskelete sahip bileşiklerin bulunduğu tespit edilmiştir. Basidiomycota sınıfına dahil olan *Mycena* cinsinin bazı türlerinde bu bileşiğe rastlanılmıştır. Bu türler; *Mycena rosea* (Bull.), *M. sanguinolenta* (Alb. & Schw.: Fr.)

Kummer, *M. haematopus* (Pers.: Fr.) P. Kumm., *M. pelianthia* (Fr.) Quel. (Antunes ve ark., 2005; Peters ve Spiteller, 2007a; b; Peters ve ark., 2008; Pulte ve ark., 2016).

Bu alkaloidlerin yapısal renkleri bulunmakla birlikte, *Mycena* türlerinin yapısal renklerinin oluşmasında kullanılır. Bu mantar cinsinden elde edilen bileşik, deniz kaynaklarından elde edilen bileşiklerden farklı olarak, C-4'de bir karboksil grubuna sahiptir ve bu grup L-triptofan, S-adenosil-metionin ve histidinden meydana gelen biyosentez olaylarının güçlü bir şekilde meydana gelmesini sağlamaktadır (Peters ve Spiteller, 2007a; Peters ve ark., 2008).

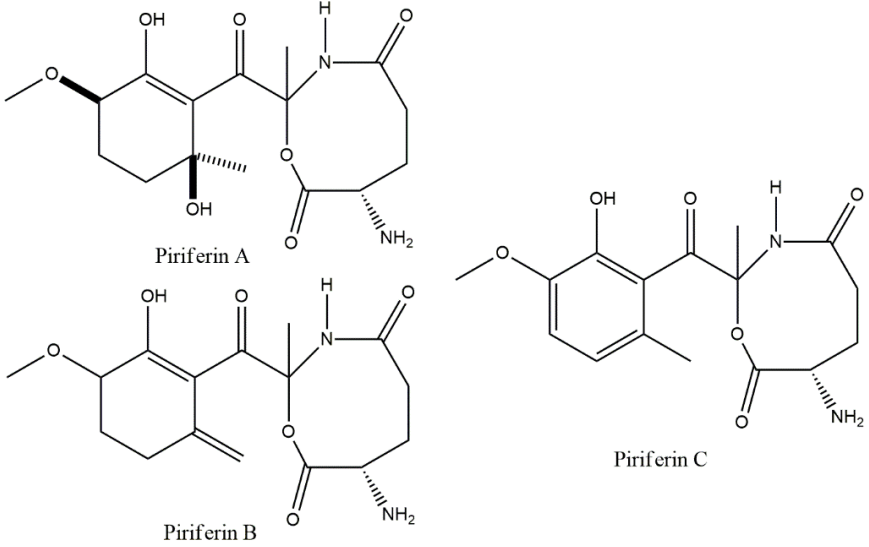
M. rosea'dan elde edilen mycenarubin B, doğadan ilk defa elde edilen dimerik yapıda piroloizokinolin alkaloidi olması nedeniyle önemlidir (Peters ve Spitellers, 2007a). *M. haematopus* türünden elde edilen mycenarubin D,E,F ve haematopodin B bileşikler kırmızı renkli, *M. sanguinolenta* türünden elde edilen sanguinon A ve B mavi renklidir (Peters ve Spiteller, 2007b; Peters ve ark., 2008; Pulte ve ark., 2016). Bu türle ilgili yapılan çalışmalardan pelianthinarubin A ve B ile mycenarubin A adlı yeni alkaloidler elde edilip, *Escherichia coli*, *Bacillus brevis*, *Bacillus subtilis*, *Cladosporium cucumerinum* ve bir herbisit olan *Lepidium sativum*'a karşı etki gösterdikleri belirlenmiştir (Fendoğlu ve ark., 2018; Peters ve Spiteller, 2007a; Pulte ve ark., 2016).



Resim 2: *Mycena* sp. Türlerinden elde edilen alkaloidler

2.2.2. Priferin A-C ve aktiviteleri

Tricholomataceae familyasından *Pseudobaespora* türleri çok yaygın olmamakla birlikte nemli bölgelerde yaşayan bir tür olup, KOH kimyasallıyla tepkimesinde yeşilimsi mavi renk vermesini sağlayan önemli alkaloidler içerir. Piriferin A, B ve C alkaloidi *P. pyrifera* türünden izole edilmekte olup düşük düzeylerde asetilkolinesteraz inhibisyonu yapabildikleri tespit edilmiştir (Quang ve ark., 2008).

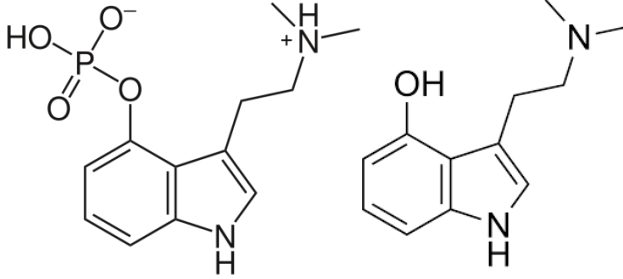


Resim 3: *Pseudobaespora* türlerindeki Piriferin alkaloidleri

2.2.3. Psilosibin ve Psilosin ve aktiviteleri

Psilosibin ve psilosinler mantarlardan en çok bilinen ve çalışılmış alkaloidler arasında yer almaktadır. Bu alkaloidler halüsinojenik mantar olarak bilinen belirli cinsler tarafından sentezlenirler. *Psilocybe*, *Gymnophylus*, *Inocybe*, *Panaeolus*, *Conocybe*, *Pluteus* gibi cinsler bu alkaloidleri yoğun miktarda üretebilen cinsler arasında olup, *Psilocybe* cinsi türlerinde mantarın kuru ağırlığı bakımından en yoğun etken maddeye sahip olduğu belirtilmiştir (Tyls ve ark., 2014). Psilosibin ilk olarak 1958’ de *Psilocybe mexicana* türünden elde edilmiş ve 1959’da da Albert Hoffman tarafından sentezlenmiştir. Halüsinojenik mantarların kullanımı yüzyıllara dayanmaktadır ve Meksika yerli halkı tarafından iyileştirici olarak kullanıldığına dair bilgiler bulunmuştur (Carod-Artal, 2015; Hoffman, 2005). Psilosibin sentezlenmesiyle 1960 yıllarında psikoterapide yatıştırıcı olarak kullanılmaya başlanmış ve 1970 yıllarında ilaç haline getirilme çalışmaları yapılmıştır (Nichols, 2004). Çağın değişen ihtiyaçlarından ötürü bu alkaloide

bakış açısı değişmiş yeniden popülerliği artmıştır, 1990 yıllardan itibaren psilosibin ve halüsinojenik alkaloidlerle ilgi deneysel çalışmalarda artış göstermiştir. Günümüzde, psilosibin geliştirilmiş hali daha güvenilir, orta seviyede etki seviyeli ve oral uygulamalarda iyi absorbsiyon özelliklerinden dolayı çalışma odağı halindedir (Hellwig ve ark., 1999; Jones ve ark., 2006).



Resim 4: Psilosibin ve Psilosin alkaloidleri

Yapılan çalışmalarda psilosibin yapısının, intestinal mukozada alkalın fosfataz ve nonspesifik esteraz enzimleriyle defosforillenmiş psilosin haine gelebildiği tespit edilmiştir. Psilosibin, triptamin ya da indolamin karakterine benzer yapıda nörotransmitter serotonine benzer özellikler gösterdiği bulunmuştur. Bu şekilde seratonin reseptörleriyle karşılaştığı durumda kolaylıkla çözünüp halüsinojenik etki gösterdiği düşünülmüştür (Nichols, 2004). Psilosibin güçlü bir madde durumunda olup, güçlü terapötik etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda çeşitli psiyatrik ve nörolojik hastalıklar için düşük doz ve analiz takipleriyle hastalıklara karşı iyileştirici etkilerinden yararlanılmaktadır. Diğer bir literatür çalışmasında ise psilosibin ile yapılan klinik çalışmada, kanserle ilgili depresyon ve alkolizm durumlarında da bu maddeden yararlanabildiği tespit edilmiştir (Fendoğlu ve ark., 2018; Grob ve ark., 2011; Griffiths ve ark., 2016; Ross ve ark., 2016; Bogenschutz ve ark., 2016; Bogenschuts ve Ross, 2017).

2.2.4. Erinaserin ve aktiviteleri

Hericum erinaceus (Bull.: Fr.) Pers tür eksterinden elde edilen bileşenlerin hipoglisemik, antikanser, antienflamatuvar ve antidepresan gibi biyolojik etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu tür günümüz dünyasında bilinen yenilebilir mantar türlerindendir (Wang ve ark., 2015). Ayrıca türle yapılan çalışmalarda elde edilen terpenik bileşiklerin, nöral koruyucu, antidepresan, antienflamatuvar etkide, polisakkaritlerinin ise antikanser ve immunstimulan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Khan ve ark., 2013). *H. erinaceus* türünde Erinaserin 1-8 olarak adlandırılan yeni alkaloidler bulunmuş, bu alkaloidler sınıflandırılmalarıyla birlikte insan kronik

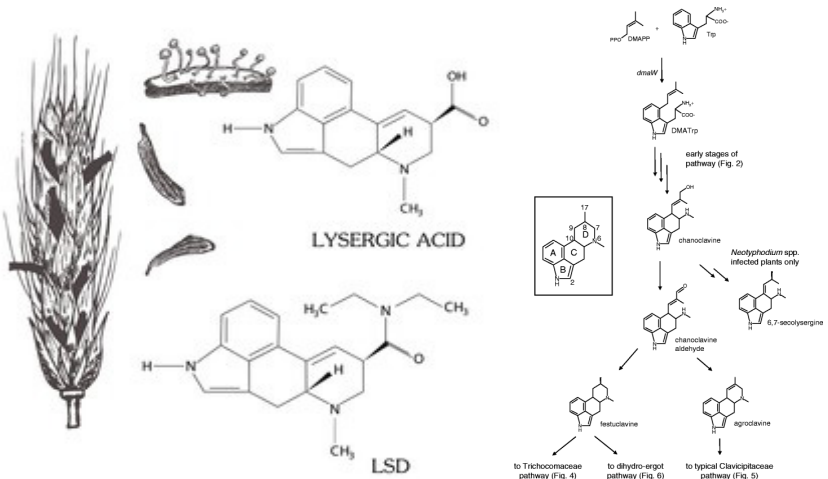
miyoloid lösemi hastalığına karşı farklı etkinlikte inhibe edici ve önleyici etkiler gösterdikleri bulunmuştur (Wang ve ark., 2015).

2.2.5. Ekinulin ve aktiviteleri

Ekulin etken maddesi Güney Amerika'da yetişen *Lentinus strigellus* Berk türünün farklı kültürlerinden elde edilmektedir (Barros- Fihlo, 2012). Bu madde diketopiperazin yapısında triptofan türevi bir alkaloid olup, *Mycobacterium tuberculosis* türüne karşı etkili ve HeLa hücreleri üzerinde de sitotoksik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Kanokmedhakul ve ark., 2002; Slack ve ark., 2019).

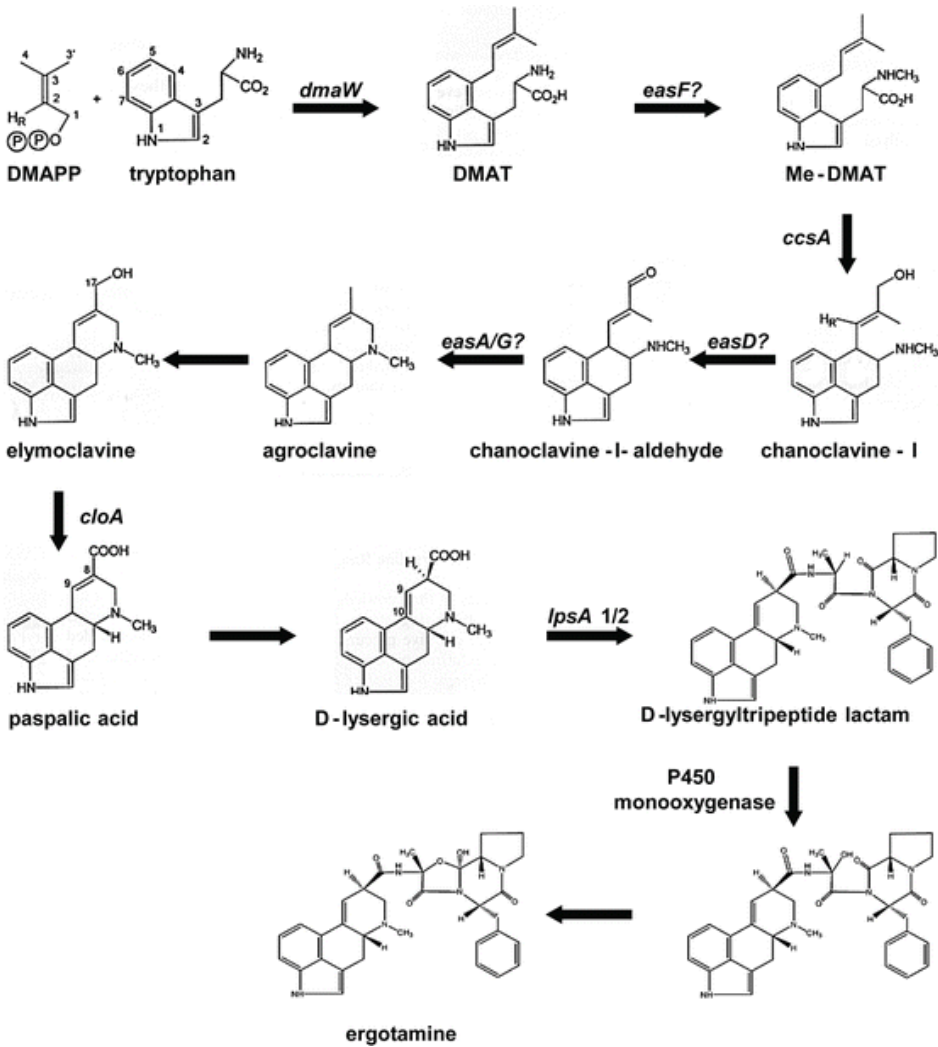
2.2.6. Ergot alkaloidi ve aktiviteleri

Ergot, çavdarmahmuzu olarak tanınan, tahıllarda hastalık oluşturan bitki paraziti bir mikromantar olarak yetişmektedir. Ergot, insanlar arasında ölümle sonuçlanabilecek ergotizm hastalığına sebep oluşturabilmektedir. Antik çağlardan beri farklı kültürler tarafından tanımlanması yapılmış, birçok farklı amaçlarla kullanılmışlardır. Çin halkı tıbbi amaçlarla kullanıldığını ifade ederken, Romalılar hastalıklı tahıl olarak anılmış, zaman içerisinde Fransa ve Almanya başta olmak üzere Hollanda, İrlanda, İtalya, İngiltere, Rusya ve Amerika gibi birçok farklı ülkede ergotlu tahılların tüketiminden dolayı insanlar ergotizm hastalığına yakalanıp büyük çaplı ölümler bildirilmiştir. Zamanla çalışmalar doğrultusunda 1920 yılında ilk olarak Stoll ergotamin yapısını analiz etmiş, 1954'te ise Kornfeld total sentezini yaparak antik zamanların tıbbi kaynaklarına dayanarak kullanılabilme olasılığını artırmıştır (Marasos ve Nelson, 1987; Özkaya, 2000; Pohland ve Wood, 1987; Von Rosenberg ve Altenkirk, 1974).



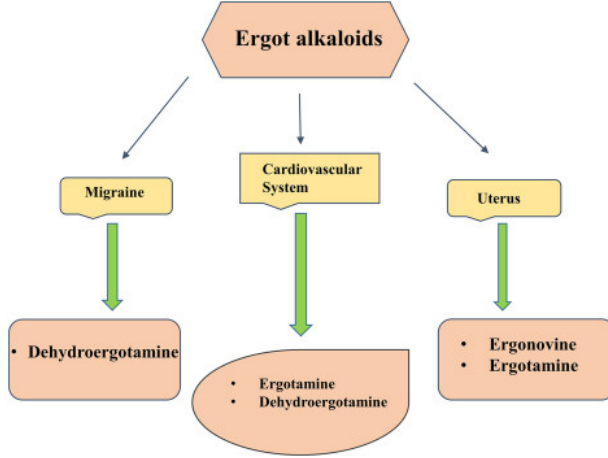
Resim 5: Ergot alkaloid süreci

Ergot mantarının sklerotiumundan 10 farklı gruptan 100'den fazla bileşik içerdiği tespit edilmiştir. 80 farklı ergot alkaloidi izole edilmiş ve bunların ortak özelliklerinin ortak tetrasiklik ergolin halka yapısına sahip olduğu bildirilmiştir. Ergot, çavdarmahmuzunun farklı yapısal ve farmakolojik etkilere sahip farklı bileşikler; estolitler, aminoasitler, aminler, pigment madeleri, 1-3 bağlı β -glukanlar, enzimler ve yağ asitleridir. Ergot alkaloidleri içerdikleri yapısal bağlanmalar nedeniyle temelde, liserjik asit türevleri ve liserjik asidin sahip olduğu karboksil grubunun hidroksimetil veya metal grubuna bağlı klavin alkaloidi olarak farklı sınıflandırılmaktadır (Resim 6). Liserjik asit, ilk kez 1954 yılında *Claviceps purpurea* ve *c. paspali* türlerinden elde edilmiştir (Özkaya, 2000; Von Rosenberg ve Altenkirk, 1974).

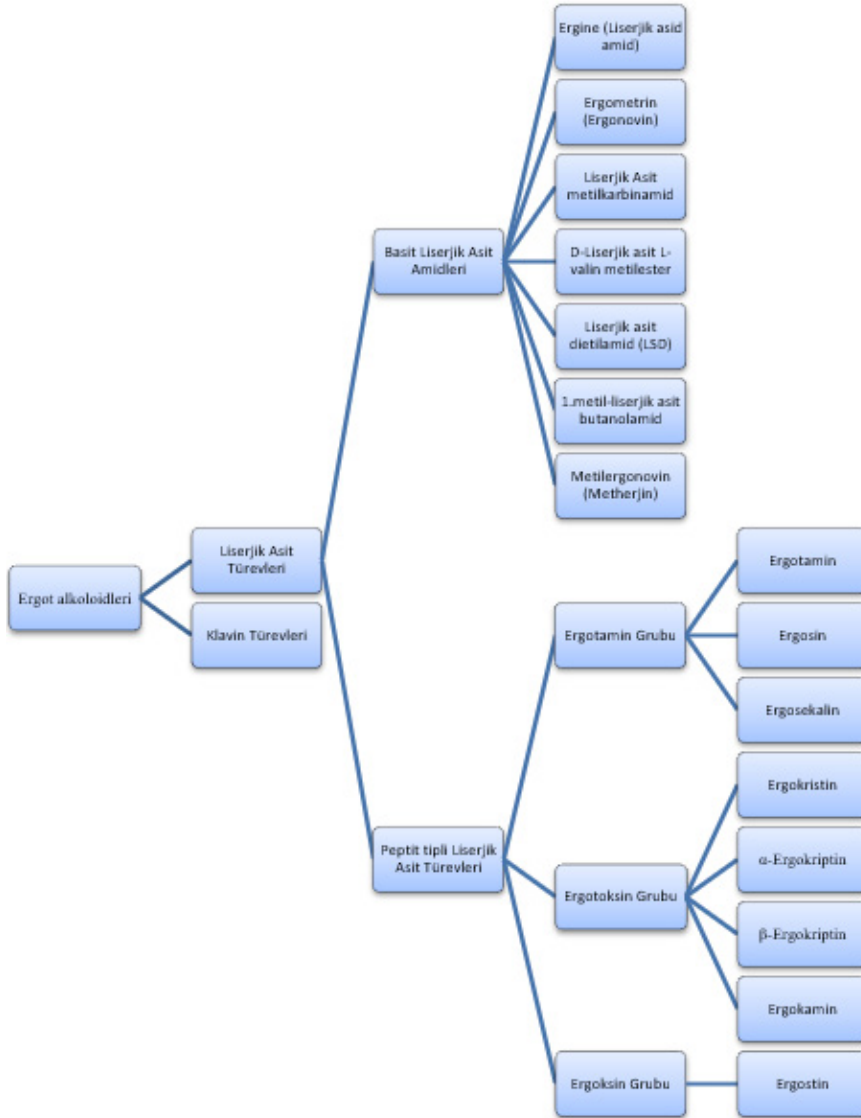


Resim 6: Ergot alkaloid sınıfları ve türevleri

Ergot antik çağlardan beri farklı hastalıklar üzerinde genellikle ise doğumlarda kanamayı durdurucu olarak kullanılıp, damar daraltıcı etkisinin bulunduğu düşünölmektedir. Ergot elkoloidlerinin etki mekanizmaları, bileşiklerin sahip oldukları noradrenerjik, dopaminerjik ve serotoninerjik reseptörler üzerindeki kısmi agonist ve antoagonist etkilerinden olduğu bildirilmektedir. Bu madde ayrıca epinefrin etkisini inhibe edici özelliğinin de bulunduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarla ergot alkoloidlerinin düz kasları uyarma ve aktiveleştirme etkisinin bulunduğu bilinmesine rağmen tam olarak çalışma mekanizması açıklanamamıştır. Ayrıca intracranial arterleri daraltarak migren hastalığı için yapılan çalışmalrda etkili olabildiği tespit edilmiştir. Fakat periferel, mezentrik ve koroner arterlerdeki kan debilerinin azalacağından lokal iskemi görölebilme riskinin de bulunabileceği düşünölmektedir. Ayrıca bu alkoloidlerin, nörohormonal ve santral etkilerinin de bulunabileceği tespit edilmiştir (Özkaya, 2000; Von Rensburg ve Altenkirk, 1974).



Resim 7: Ergot alkoloidlerinin biyolojik işlevleri



Resim 8: *Ergot alkaloidleri sınıflandırılması*

3. Sonuç

Bu çalışma, alkaloidlerin kimyasal yapıları, sınıflandırılmaları, biyolojik aktiviteleri ve farmakolojik etkileri üzerine kapsamlı bir inceleme sunmaktadır. Alkaloidler, doğada özellikle bitkilerde, mantarlarda ve bazı mikroorganizmalarda bulunan, azot içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bu bileşikler, amino asitlerden türeyen gerçek alkaloidler, protoalkaloidler ve

yalancı alkaloidler olarak sınıflandırılmaktadır. Her bir grup, kendine özgü kimyasal yapıları ve biyolojik etkileri ile karakterize edilmiştir.

Mantarlardan elde edilen alkaloidler, özellikle psilosibin, ergot alkaloidleri ve pirolokinolin alkaloidleri gibi bileşikler, güçlü farmakolojik ve terapötik potansiyelleri ile dikkat çekmektedir. Psilosibin, halüsinojenik etkileriyle bilinmekle birlikte, son yıllarda psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde umut vaat eden bir bileşik olarak yeniden değerlendirilmektedir. Ergot alkaloidleri ise tarihsel olarak tıbbi kullanımlarıyla bilinmekte ve günümüzde migren tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu bileşiklerin potansiyel toksik etkileri de göz ardı edilmemelidir.

Çalışmada ayrıca, mantar kaynaklı alkaloidlerin antimikrobiyal, anti-kanser, antienflamatuvar ve nöroprotektif etkileri gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir. Özellikle *Mycena* ve *Pseudobaeospora* türlerinden elde edilen alkaloidler, yapısal çeşitlilikleri ve biyolojik aktiviteleri ile dikkat çekmektedir. Bu bileşikler, gelecekte yeni ilaç keşifleri için önemli bir kaynak olabilir.

Sonuç olarak, alkaloidler, doğal ürünlerin farmakolojik potansiyelini anlamak ve yeni terapötik ajanlar geliştirmek açısından büyük bir öneme sahiptir. Ancak, bu bileşiklerin kimyasal yapılarının karmaşıklığı, biyolojik etkilerinin çeşitliliği ve potansiyel toksisiteleri, daha fazla araştırma ve klinik çalışma gerektirmektedir. Bu çalışma, alkaloidlerin biyolojik ve farmakolojik özelliklerine dair mevcut bilgileri derleyerek, bu alanda gelecekte yapılacak araştırmalara ışık tutmaktadır.

Kaynaklar

- Antunes, E. M., Copp, B.R., Davies-Coleman, M.T., Samaai, T., (2005) Pyrroloiminoquinone and related metabolites from marine sponges, *Nat. Prod. Rep.*, 22(1): 62-72.
- Barros-Fihlo, B.A., de Oliveira, M.C., Mafezoli, J.; Barbosa, F.G., Rodrigues-Filho, E., (2012) Secondary metabolite production by the basidiomycete, *Lentinus strigellus*, under different culture conditions, *Nat. Prod. Commun.*, 7(6): 771-773.
- Bogenschutz, M.P., Forcehimes, A.A., Pommy, J.A., Wilcox, C.E., Barbosa, P.C., Strassman, R.J., (2015) Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study, *J Psychopharmacol*, 29(3): 289-299.
- Bogenschutz M.P., Ross S., (2017) Therapeutic Applications of Classic Hallucinogens, *Curr Top Behav Neurosci*, doi: 10.1007/7854_2016_464.
- Carod-Artal, F.J., (2015) Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures, *Neurologia*, 30(1): 42-9.
- Dewick, P.M., (2002) *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, John Wiley & Sons Ltd., West Sussex.
- Fendoğlu, B., Kuruüzüm-Uz, A., Şöhretoğlu, D. (2018) Mantarlardan Elde Edilen Alkaloitler, *The Journal of Fungus*, 9(2): 117-125.
- Griffiths, R.R., Johnson, M.W., Carducci, M.A., Umbricht, A., Richards, W.A., Richards, B.D., Cosimano, M.P., Klinedinst, M.A., (2016) Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial, *J. Psychopharmacol*, 30(12): 1181-1197.
- Grob, C.S., Danforth, A.L., Chopra, G.S., Hagerty, M., McKay, C.R., Halberstadt, A.L., Greer, G.R., (2011) Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer, *Arch Gen Psychiatry*, 68(1): 71-78.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., Williamson, E., (2012) *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*, Second Ed., Elsevier, Livingstone.
- Hellwig, V., Dasenbrock, J., Klostermeyer, D., Kroiß, S., Sindlinger, T., Spittler, P., Steffan, B., Steglich, W., Engler-Lohr, M., Semar, S., Anke, T., (1999) New benzodioxepin type strobilurins from basidiomycetes. Structural revision and determination of the absolute configuration of strobilurin D and related β -methoxyacrylate antibiotics, *Tetrahedron*, 55(33): 10101-10118.
- Hofmann, A., (2005) *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). LSD: My Problem Child*. The Beckley Foundation Press, Oxford.
- Homer, J.A. ve Sperry, J., (2017) Mushroom-Derived Indole Alkaloids, *Journal of Natural Products*, 80(7): 2178-2187.
- Khan, M.A., Tania, M., Liu, R., Rahman, M.M., (2013) *Herichium erinaceus*: an edible mushroom with medicinal values, *J. Complement. Integr. Med.*, 10(1). doi: 10.1515/jcim-2013-0001.

- Kanokmedhakul, S., Kanokmedhakul, K., Phonkerd, N., Soyong, K., Kongsae-ree, P., Suksamrarn, A., (2002) Antimycobacterial anthraquinone-chromanone compound and diketopiperazine alkaloid from the fungus *Chaetomium globosum* KMITL-N0802, *Planta Med.*, 68(9): 834-836.
- Marasas, W.F.O., Nelson, P.E. (1987) *Ergotism*, 22-24, In: Mycotoxicology Introduction to the Mycology, Plant Pathology, Chemistry, Toxicology and Pathology of Naturally Occuring Mycotoxins in Animals and Man, WFO Marasas and Nelson, The Pennsylvania State University Press, University Park, P.A.
- Nichols, D.E., (2004) Hallucinogens, *Pharmacol. Ther.*, 101(2):131-181.
- Özkaya, B., (2000) Ergot (*Claviceps purpurea* (Fr.) Tul.): Toksik Metabolitleri, Gelişme Koşulları, Kontrolü ve Prosesin Ergot alkaloidleri üzerine etkisi, *Gıda*, 25(3): 219-225.
- Öztürk, M., Tel-Cayan, G., Muhammad, A., Terzioğlu, P., Duru, M.E., (2015) Mushrooms: A Source Of Exciting Bioactive Compounds, *Studies in Natural Products Chemistry*, 45(10): 363-457.
- Peters, S., Spiteller, P., (2007a) Mycenarubins A and B, red pyrroloquinoline alkaloids from the mushroom *Mycena rosea*., *J. Nat. Prod.*, 2007(10): 1571-1576.
- Peters, S., Spiteller, P., (2007b) Sanguinones A and B, blue pyrroloquinoline alkaloids from the fruiting bodies of the mushroom *Mycena sanguinolenta*, *J. Nat. Prod.*, 70(8): 1274-7.
- Peters, S., Jaeger, R.J.R., Spiteller P., (2008) Red pyrroloquinoline alkaloids from the mushroom *Mycena haematopus*, *Eur. J.Org.Chem.*, 2007(2): 319-23.
- Pulte, A., Wagner, S., Kogler, H., Spiteller, P., (2016) Pelianthinarubins A and B, Red Pyrroloquinoline Alkaloids from the Fruiting Bodies of the Mushroom *Mycena pelianthina*, *Journal of Natural Products*, 79(4): 873-8.
- Pohland, A.E., Wood, G.E. (1987) *Occurrence of Mycotoxins in Food*, P: 57-64 In: Mycotoxins in Food, Academic Press, Harcourt Bruce Jovanich Publishers, London.
- Quang, D.N., Spiteller, P., Porzel, A., Schmidt, J., Geissler, T., Arnold, N., Wessjohann, L., (2008) Alkaloids from the mushroom *Pseudobaeospora pyrifera*, pyriferrines A-C, *Journal of Natural Products*, 71(9): 1620-2.
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S.E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., Schmidt, B.L., (2016) Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial, *J Psychopharmacol.*, 30(12): 1165-1180.
- Slack, G.J., Puniani, E., Frisvad, J.C., Samson, R.A., Miller, J.D., (2009) Secondary metabolites from *Eurotium* species, *Aspergillus calidoustus* and *A.*

insuetus common in Canadian homes with a review of their chemistry and biological activities, *Mycol. Res.*, 113(4): 480-490.

Sullivan, R., Smith, J.E., Rowan, N.J., (2006) Medicinal Mushrooms and Cancer Therapy translating a traditional practice into Western medicine, *Perspect. Biol. Med.*, 49(2): 159-170.

Şöhretoğlu, D., Huang, S., (2018) Ganoderma lucidum Polysaccharides as An Anti-cancer Agent., *Anticancer Agents Med Chem.*, 18(5): 667-674.

Tylš, F., Páleníček, T., Horáček, J., (2014) Psilocybin-summary of knowledge and new perspectives, *Eur. Neuropsychopharmacol*, 24(3): 342-56.

Van Rensburg, S.J., Altenkirk, B., (1954) *Claviceps purpurea-Ergotism*, P:69-96, In: *Mycotoxins* Ed. By: I.F.H. Purchase Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam.

Wang, K., Bao, L., Ma, Ke., Liu, N., Huang, Y., Ren, J., Wang, W., Liu H., (2015) Eight new alkaloids with PTP1B and α -glucosidase inhibitory activities from the medicinal mushroom *Herichium erinaceus*, *Tetrahedron*, 71(51): 9557-9563.

Wasser, P. S., (2011) Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms, *Appl Microbiol Biotechnol*, 89(5): 1323-1332.

Wachtel-Galor, S., Yuen, J., Buswell, J.A., Benzie, I.F.F., (2011) *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton.



BÖLÜM

2

BİTKİSEL KORUYUCULARIN GENOTOKSİK AJANLARA KARŞI ETKİNLİĞİ: *RHEUM RIBES L.* VE *ALLIUM CEPA* MODELİ

Seren BENGÜŞAT¹

Prof. Dr. Dilek PANDIR²

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

0009-0008-8081-4624

² Yozgat Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi

0000-0001-5954-0632

Bu çalışma “*Rheum Ribes* L. Ekstraktının *Allium Cepa* L. Kök Ucu Meristem Hücreleri Üzerinde H_2O_2 ’nun Toksik Etkilerine Karşı Koruyucu Rolünün Belirlenmesi” başlıklı yüksek lisans tez çalışmasından üretilmiştir.

Rheum cinsine ait türler, yer altı organlarında antrasen türevlerinin bulunması nedeniyle farmakolojik açıdan önemli bitkiler arasında yer almaktadır. Bu cinsin bir üyesi olan *Rheum ribes*, kuzukulağıgiller (Polygonaceae) familyasına mensup, çok yıllık otsu bir bitkidir. *Rheum* cinsi içerisinde *Rheum rhaponticum* (İngiliz ravendi) ve yine aynı tür adıyla anılan *ravent* gibi örnekler bulunmakta olup, Türkiye florasında doğal olarak yetişen tek tür *Rheum ribes*’tir. Halk arasında “yayla muzı”, “ışkın”, “uçgun” veya “uçgun” gibi adlarla bilinen bu bitki, özellikle Türkiye’nin doğu bölgelerinde, ayrıca İran ve Lübnan gibi Orta Doğu ülkelerinde doğal yayılım göstermektedir. Polygonaceae familyası Türkiye’de sekiz cins ve yetmiş türle temsil edilmekte olup, bu bağlamda *R. ribes*, ülkemiz florasında özel bir öneme sahiptir. (Coode, 1966; Kashiwada vd., 1988).

Rheum ribes’ten elde edilen ekstraktların antibakteriyel etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş olup, bu türün biyolojik aktivite açısından dikkat çekici özellikler taşıdığı vurgulanmaktadır (Bazzaz vd., 2005; Aladdin vd., 2007). Tıbbi potansiyelinin yanı sıra, yüksek C vitamini içeriği ile *R. ribes*, besinsel açıdan da değerli bir bitki olarak öne çıkmaktadır. Yapılan araştırmalar, bu türün fenolik bileşikler bakımından zengin olduğunu ve serbest radikalleri bağlama kapasitesinin birçok bitkiye kıyasla oldukça yüksek seviyelerde olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, *R. ribes*’in güçlü bir antioksidan kaynağı olduğunu desteklemekte ve besin değeri yüksek, güvenle tüketilebilecek doğal bir ürün olarak önemini ortaya koymaktadır (Meral, 2017).

Allium cepa, Amaryllidaceae familyasına mensup olup, antik çağlardan günümüze kadar besleyici değeri, tıbbi yararları ve ekonomik önemi nedeniyle dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir bitki türü olarak bilinmektedir (Lee, 2021). Özellikle içerdiği antioksidan bileşikler sayesinde sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bilinmekte ve bu özelliği, tüketiciler tarafından geniş çapta tercih edilmesini sağlamaktadır. Bu nitelikler, *A. cepa*’yı hem gıda endüstrisi hem de bilimsel araştırmalar açısından önemli bir model organizma ve inceleme konusu hâline getirmektedir (Masood, 2021).

Allium cepa, sahip olduğu genetik yapısı ve büyük kromozomları ($2n = 16$) sayesinde, genotoksisite araştırmalarında sıkça tercih edilen önemli bir model organizma konumundadır (Leme & Marin-Morales, 2009). Özellikle kromozomlarının büyük ve belirgin yapıda olması, mitotik döngü sırasında meydana gelen kromozomal hasarların ve anormalliklerin

mikroskobik olarak kolaylıkla gözlemlenmesine olanak tanımaktadır. Bu özellikleri doğrultusunda, *A. cepa* kök ucu meristem hücreleri; genotoksik ve sitotoksik etkilerin değerlendirilmesinde duyarlı, güvenilir ve yaygın biçimde kullanılan bir biyolojik test sistemi olarak öne çıkmaktadır.

Mitotik evrelerin açık bir şekilde ayırt edilebilmesi ve zararlı kimyasal maddelere karşı hızlı ve belirgin hücresel yanıtlar verebilmesi, bu bitkiyi genotoksisite testlerinde vazgeçilmez bir biyolojik model hâline getirmiştir. Ayrıca, *A. cepa*'nın kararlı kromozom sayısı ve stabil karyotipi, genotoksik ajanların neden olduğu kromozomal bozulmaların net bir şekilde saptanmasına imkân sunmaktadır. Kendiliğinden meydana gelen kromozomal hasarların oldukça nadir görülmesi ise, uygulanan toksik ajanların oluşturduğu etkilerin daha güvenilir ve belirgin biçimde analiz edilmesini sağlamaktadır (Koç & Pandır, 2018).

A. cepa kök ucu hücrelerinin genotoksik ajanlara karşı hızlı ve belirgin tepkiler verebilmesi, bu bitkinin genotoksisite çalışmalarında yaygın olarak tercih edilmesinin başlıca nedenlerinden biridir. Kök büyüme dinamiklerinin çevresel kirleticilere karşı yüksek düzeyde duyarlılık göstermesi ve mitotik evrelerin mikroskobik olarak açık şekilde izlenebilir olması, toksik ajanlara karşı oluşan biyolojik yanıtların etkili ve güvenilir bir biçimde analiz edilmesini mümkün kılmaktadır.

Bu özellikleri doğrultusunda *A. cepa*, memeli sistemlerine kıyasla daha düşük maliyetli, zaman açısından daha verimli ve erişilebilirliği yüksek bir bitki temelli test sistemi sunmaktadır. Ayrıca *A. cepa* kök ucu hücreleri; mikronükleus oluşumu, kromozomal köprüler, yapısal bozukluklar ve mitotik indeks gibi çeşitli morfolojik ve sitogenetik parametrelerin değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu parametreler, genotoksik bileşiklerin hücresel ve genetik düzeydeki etkilerini ortaya koymada temel biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir (Rank & Nielsen, 1998; Leme & Marin-Morales, 2009).

A. cepa'nın genotoksisite araştırmalarında yaygın olarak tercih edilmesinin bir diğer önemli nedeni, kromozom morfolojisinde gözlenen çeşitliliktir. Bu morfolojik çeşitlilik, farklı genotoksik etkilerin ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmesine imkân tanımakta ve çevresel kirleticilerin biyolojik sistemler üzerindeki potansiyel etkilerinin incelenmesinde geniş bir uygulama alanı sunmaktadır. Ayrıca *A. cepa* kök ucu hücreleri kimyasal ajanlara karşı oldukça yüksek bir duyarlılık göstermesine rağmen, kromozom sayısında herhangi bir değişiklik meydana gelmemesi; gözlemlenen genetik değişimlerin doğrudan uygulanan toksik maddelere atfedilebilmesini sağlamaktadır. Bu durum, elde edilen verilerin bilimsel güvenilirliğini ve tanısai doğruluğunu önemli ölçüde artırmaktadır. Tüm bu özellikler bir arada değerlendirildiğinde, *A. cepa* çevresel kirleticilerin genotoksik po-

tansiyelinin belirlenmesinde etkili, güvenilir ve uygun maliyetli bir model organizma olarak öne çıkmaktadır (Firbas & Amon, 2014).

Allium testinin yaygın olarak kullanılmasının başlıca nedenlerinden biri, uygulanabilirliğinin kolay ve ekonomik olmasının yanı sıra yüksek duyarlılığa sahip sonuçlar verebilmesidir. Bu test, laboratuvar koşullarında herhangi bir ön işleme gerek duyulmaksızın, *A. cepa* kök ucu hücrelerinin doğrudan toksik maddelere maruz bırakılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Bu yönüyle test, özellikle kompleks kimyasal karışımların ve çevresel kirleticilerin toksik potansiyelinin değerlendirilmesinde etkili ve pratik bir yöntem sunmaktadır. *A. cepa*'nın genetik materyalinin hassas yapısı, genotoksik etkilerin yüksek doğrulukla analiz edilmesine imkân tanımakta ve bu testin diğer biyolojik sistemlerle güçlü korelasyonlar göstermesini sağlamaktadır. Bu özellikleri sayesinde *Allium* testi, çevresel risk değerlendirme çalışmalarında yaygın biçimde kullanılan standartlaştırılmış bir biyotest yöntemi hâline gelmiştir. Özellikle pestisitler, herbisitler, ağır metaller ve çeşitli endüstriyel kimyasallar gibi çevresel kirleticilerin sitotoksik ve genotoksik etkilerinin belirlenmesinde güvenilir bir analiz aracı olarak öne çıkmaktadır (Liu, 1995).

Bitki ekstraktları, genellikle bitkisel kaynaklardan izole edilen biyolojik olarak aktif bileşenleri içermekte olup, sağlık üzerinde çeşitli koruyucu ve terapötik etkilere sahiptir. Bu ekstraktlar; antioksidan, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ve antikanserojen özellikleri sayesinde hücresel düzeyde oluşabilecek zararlı etkilerin azaltılmasında önemli roller üstlenmektedir. Flavonoidler, polifenoller, alkaloidler ve terpenler gibi fitokimyasal bileşikler, bitkisel ekstraktların terapötik etkilerinden sorumlu başlıca bileşenlerdir.

Bu doğal bileşikler, özellikle oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasarların önlenmesinde kritik işlevler görmektedir. Oksidatif stres, serbest radikallerin neden olduğu hücre zarları, protein yapıları ve genetik materyaldeki bozulmalarla doğrudan ilişkilidir ve birçok kronik hastalığın gelişiminde etkili bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Antioksidan kapasitesi yüksek bitki ekstraktları, hücre zar bütünlüğünün korunmasına, proteinlerin denatürasyonunun önlenmesine ve DNA hasarının sınırlandırılmasına katkı sağlayarak hücresel savunma sistemini desteklemektedir (Zheng vd., 2016).

Bitki ekstraktları, yalnızca oksidatif stresi azaltmakla kalmayıp aynı zamanda bağışıklık sistemini güçlendirerek organizmanın enfeksiyonlara karşı direncini artırmaktadır. Bu ekstraktlar, sahip oldukları anti-inflamatuvar özellikler sayesinde artrit, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik inflamatuvar hastalıkların yönetiminde destekleyici bir rol üstlenmektedir. Ayrıca, bazı bitki ekstraktlarının kanser hücrelerinin proliferas-

yonunu baskılayıcı etkiler gösterdiği ve kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında tedavi etkinliğini artırabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Söz konusu çok yönlü biyolojik aktiviteler, bitki ekstraktlarının yalnızca geleneksel tıpta değil, modern tıpta da tamamlayıcı ve destekleyici tedavi unsurları olarak giderek daha fazla ilgi görmesine neden olmaktadır. Bu bağlamda, bitki kökenli doğal ürünlerin potansiyel terapötik etkileri, yeni nesil tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Silva vd., 2020).

Hidrojen peroksit (H_2O_2), saf halde açık mavi renkte olmakla birlikte, yaygın olarak kullanılan seyreltilmiş formları renksiz ve kokusuzdur. Kimyasal yapısı itibarıyla su (H_2O) molekülüne bir oksijen atomunun eklenmesiyle oluşur ve bu yapıdaki zayıf O–O bağı nedeniyle oldukça kararsızdır. Işık, ısı ve çeşitli katalizörlerin etkisiyle kolayca su ve oksijene ayrışabilen H_2O_2 , reaktif oksijen türlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Hidrojen peroksit, endüstriyel, tıbbi ve evsel alanlarda yaygın biçimde kullanılan güçlü bir oksitleyici ajandır. Perhidroksik asit, dioksidan ve oksidanil gibi isimlerle de anılan bu bileşik; yüzey dezenfeksiyonu, sa açıcılar, temizlik ürünleri ve kğit ağartma işlemlerinde etkin biçimde kullanılmaktadır. Konsantre formları cilt ve göz dokusunda tahrişe neden olabileceğinden dikkatli kullanım gerektirirken, düşük konsantrasyonlu çözeltileri tıbbi uygulamalarda özellikle yara temizliği ve antiseptik amaçlarla güvenli bir şekilde kullanılmaktadır (Urban, 2019).

Hidrojen peroksit (H_2O_2), kimya endüstrisi ve evre koruma başta olmak üzere birçok sektörde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Endüstriyel ölçekte genellikle antrakinon oksidasyonu yöntemiyle üretilen H_2O_2 , ticari olarak farklı konsantrasyonlarda sulu çözeltiler halinde pazarlanmaktadır. Kimyasal reaksiyonlarda oksidasyon, indirgeme, moleküler ekleme ve ayrırırma süreçlerine dayalı işlevselliği sayesinde çeşitli uygulamalarda tercih edilmektedir. Özellikle evresel kaygıların artmasıyla birlikte, geleneksel klor bazlı ağartıcıların yerini daha evre dostu ve etkili bir alternatif olarak hidrojen peroksit almaktadır (Campos-Martin, 2006; Hess, 2000).

Kök büyüme testi, bitkilerin kök uzama hızı, morfolojik değişimleri ve stres tepkilerini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan etkili bir yöntemdir. Kökler, su ve besin alımında kritik bir rol oynadığından, bu test çevresel stres faktörlerinin toksik maddeler, su eksikliği ve patojenler gibi bitki üzerindeki etkilerinin incelenmesinde önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, kök büyüme testi, büyüme inhibisyonu ve biyolojik aktivitenin izlenmesi için basit, hızlı ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Zhao vd., 2019; Morteza vd., 2020). Toksisite değerlendirmeleri, genetik analizler ve bitki hastalıkları araştırmalarında da yaygın şekilde kullanılan bu test, özellikle ekotoksikoloji ve bitki fizyolojisi alanlarında çevresel kirleticilerin bitki gelişimi üzerindeki etkilerinin belirlen-

mesinde kritik bir rol oynamaktadır. Örneğin, oksidatif stres ajanlarından biri olan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi maddelerin kök büyümesini inhibe edici etkileri bu yöntemle hassas bir şekilde ölçülebilmektedir. Ayrıca, kök büyüme testleri, farklı bitki türlerinin çevresel adaptasyon mekanizmalarının anlaşılmasında da değerli veriler sağlamaktadır (Song vd., 2021; Chang vd., 2022).

Komet testi, kanser biyolojisi, çevresel toksikoloji, radyasyon maruziyeti ve farmakolojik etkilerin değerlendirilmesi gibi geniş bir uygulama alanına sahiptir. Ayrıca, hücresel DNA onarım kapasitesinin ölçülmesinde de önemli bir araç olarak kullanılmaktadır (Lu, 2017).

Komet testinin temel prensibi, çekirdekteki DNA'nın uzaysal organizasyonuna dayanmaktadır. DNA, nükleer matrikse bağlı doğrusal moleküller ve protein çekirdekleri etrafında sarılmış halkalar şeklinde düzenlenmiştir. Liziz aşamasında proteinlerin uzaklaştırılması sonucunda, sağlıklı DNA kompakt yapısını korurken, DNA hasarı mevcutsa bu halkalar gevşemekte ve elektroforez sırasında anoda doğru hareket etmektedir. Bu hareket, floresan mikroskop altında “kuyruklu yıldız kuyruğu” (komet kuyruğu) görünümü oluşturur. Kuyrukta yer alan DNA miktarı ise DNA zincir kırılmalarının sıklığını yansıtarak hasarın derecesine ilişkin önemli bir gösterge sağlar (Collins, 2023).

Mitotik indeks, bir hücre popülasyonunda mitoz evresinde bulunan hücrelerin, toplam hücre sayısına oranı olarak tanımlanır ve hücre bölünme hızının bir göstergesi olarak kullanılır. Bu parametre, hücresel proliferasyonun değerlendirilmesinde, doku gelişiminin izlenmesinde ve özellikle tümöral hücrelerde görülen anormal mitotik aktivitelerin analizinde önemli bir biyolojik belirteçtir. Mitotik indeksin tayini, genellikle mikroskop altında uygun şekilde boyanmış preparatların incelenmesi yoluyla gerçekleştirilir. Yüksek mitotik indeks, aktif ve hızlı hücre bölünmesini; düşük mitotik indeks ise proliferatif aktivitenin azaldığını ya da durduğunu göstermektedir (Khanna & Sharma, 2013).

Mitotik anormallikler ve kromozomal sapmalar, hücre bölünmesinde meydana gelen yapısal bozuklukları ve genetik hasarları yansıtan önemli göstergelerdir. Mikronükleus oluşumu ise, DNA hasarının ve genotoksik etkinin doğrudan bir göstergesi olarak değerlendirilir. Bu tür anormallikler, genotoksisite analizlerinde güvenilir biyobelirteçler olarak kullanılır (Pesnya vd., 2022).

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada model organizma olarak *A. cepa* yumruları yerel pazarlardan temin edilmiştir. Ekstrakt hazırlamak için ise *R. ribes* bitkisinin kök kısımları, aktarlardan kurutulmuş halde alınmıştır.

R. ribes Ekstraktının Hazırlanması

Ekstraksiyon 1:10 w/v oranında yapılmıştır. 100 g bitki tartılıp parçalandıktan sonra zerine 1 L %25'lik etanol (250 ml etanol, 750 ml kaynar su) eklenmiş ve mekanik karıştırıcı ile 4 saat boyunca ağzı kapalı karıştırılmıştır. Ardından 24 saat oda sıcaklığında ağzı kapalı bekletilmiştir. Bekleme sonrası, önce 200 mikron filtre ile kaba filtrasyon, sonra 100 mikron filtre ile ince filtrasyon yapılmıştır. Sonuçta, *R. ribes*'in 1 L hidroetanolik ekstraktı elde edilmiştir ve pH değeri llmştir. Ekstrakt içeriği, 1 ml'de 1.05 g bitki ekstraktı olarak belirlenmiştir (Tuncel & Coşkun, 2022).

Bitkilere Uygulama Planı

Soğanlar, 15 mL hacimli deney tüplerinde kklendirildi. Kök ucu büyüme testinde, *R. ribes* ekstraktının en iyi büyüme sağladığı doz kullanılarak H₂O₂ toksisitesine karşı uygulamalar yapıldı. İki grup oluşturuldu:

1. Grup: *A. cepa* kök ucu meristem hücrelerine artan dozlarda yalnızca H₂O₂ uygulanarak toksisite tespiti yapıldı.

2. Grup: *A. cepa* kök ucu meristem hücrelerine, H₂O₂'nin toksik etkilerine karşı koruyucu etkisini belirlemek amacıyla, *R. ribes* ekstraktı ile birlikte artan dozlarda H₂O₂ uygulandı.

R. ribes Ekstraktının Büyüme İnhibisyon Testi

R. ribes ekstraktının sitogenetik etkilerinde kullanılacak dozları belirlemek amacıyla büyüme inhibisyon testi uygulanmıştır. Bu testte, letal konsantrasyon (LC₅₀) değeri tespit edilmeye çalışılmıştır. Çapları 3–4 cm arasında olan, benzer büyüklükteki *A. cepa* soğanları seçilmiş; kök primordialarına zarar vermeden u kısımları temizlenmiştir. Ekstrakt, 25, 50, 75, 100 ve 150 g/L konsantrasyonlarında hazırlanmış; kontrol grubu olarak eşme suyu kullanılmıştır. Her grup için üçer soğan kullanılarak deney 21 ± 4 °C'de 72 saat boyunca yürütülmüş; çözeltide azalma gözlemlendiğinde yenileme yapılmıştır. Süre sonunda her gruptan en iyi gelişim gösteren 10 kök seçilerek ortalama kök uzunlukları hesaplanmıştır (Oktay, 2011).

H₂O₂'nin Büyüme İnhibisyon Testi

A. cepa kök ucu meristem hücrelerinde H₂O₂'nin toksik etkilerini değerlendirmek amacıyla artan konsantrasyonlarda (1, 10, 25, 50 ve 100 µl/mL) H₂O₂ uygulanmıştır. Kontrol grubu çeşme suyu ile oluşturulmuştur. Her doz grubu için üçer soğan kullanılarak köklendirme işlemi 72 saat süreyle gerçekleştirilmiş; bu süreçte buharlaşma veya emilim nedeniyle azalan çözeltiler yenilenmiştir. Deney sonunda, her gruptan en iyi gelişim gösteren 10 kök seçilerek ortalama kök uzunlukları hesaplanmıştır (Oktay, 2011).

Birinci Uygulama Grubu:

1. Kontrol (çeşme suyu)
2. 1 µl/ml H₂O₂
3. 10 µl/ml H₂O₂
4. 25 µl/ml H₂O₂
5. 50 µl/ml H₂O₂
6. 100 µl/ml H₂O₂

İkinci Uygulama Grubu:

1. Kontrol (çeşme suyu)
2. 1 µl/ml H₂O₂ + 50 g/L *R. ribes* ekstraktı
3. 10 µl/ml H₂O₂ + 50 g/L *R. ribes* ekstraktı
4. 25 µl/ml H₂O₂ + 50 g/L *R. ribes* ekstraktı
5. 50 µl/ml H₂O₂ + 50 g/L *R. ribes* ekstraktı
6. 100 µl/ml H₂O₂ + 50 g/L *R. ribes* ekstraktı

***R. ribes*'in H₂O₂ Toksisitesine Karşı Büyüme İnhibisyon Testi**

R. ribes ekstraktının, artan konsantrasyonlarda uygulanan H₂O₂ kaynaklı toksisiteye karşı olası koruyucu etkisini değerlendirmek amacıyla büyüme inhibisyon testi uygulanmıştır. Bu kapsamda, %3'lük stok çözeltiden hazırlanan 1, 10, 25, 50 ve 100 µl/mL H₂O₂ konsantrasyonları, *R. ribes* ekstraktının LC₅₀ değeri olan 50 g/L ile birlikte kullanılmıştır. Deneyler, 15 mL'lik tüplerde ve her grup için üçer *A. cepa* soğanı ile yürütülmüştür. Soğanlar, hazırlanan çözeltilerde 72 saat süreyle çimlendirilmiş ve süreç boyunca buharlaşma kaynaklı azalmalar düzenli olarak tamamlanmıştır.

Deney sonunda her gruptan en iyi gelişim gösteren 10 kök seçilerek kök ucu uzunlukları ölçülmüş ve ortalamaları hesaplanmıştır (Oktay, 2011).

Komet Testi

Standart komet testi protokolü doğrultusunda, farklı dozlara maruz bırakılan *A. cepa* kök uçları her doz için yaklaşık 1 g olacak şekilde tartılmıştır. Kökler bistüri yardımıyla küçük parçalara ayrılarak porselen kapsüllere alınmış ve 4 °C’de 5 dakika inkübe edilmiştir. İnfüzyon sonrası elde edilen lizatlar süzülerek sıcak agaroz ile karıştırılmış ve mikroskop lamalarına yayılmıştır. Hazırlanan preparatlar, lizis çözeltisi (2,5 M NaCl, 10 mM Tris, 0,1 M EDTA, %1 Triton X-100, pH 10) içerisinde 4 °C’de en az 1 saat, tercihen bir gece süreyle inkübe edilmiştir. Kontrol ve uygulama gruplarına ait lamalar daha sonra enzim reaksiyon tamponu (0,1 M KCl, 0,5 mM EDTA, 40 mM HEPES, 0,2 mg/mL BSA, pH 8.0) ile muamele edilmiştir. Oksidatif DNA hasarını spesifik olarak saptamak amacıyla, preparatlar 37 °C’de 30 dakika boyunca FPG (formamidopirimidin DNA glikozilaz) enzimi ile inkübe edilmiştir. Ardından, tüm lamalar alkali çözeltide (0,3 M NaOH, 1 mM EDTA, pH >13) 20 dakika bekletilmiş ve elektroforez, aynı çözeltide 1,2 V/cm elektrik alanı altında 20 dakika boyunca gerçekleştirilmiştir. Elektroforez sonrası lamalar yıkanmış, etidyum bromür ile boyanmış ve kurutulmuştur. Elde edilen sonuçlar bilgisayar tabanlı görüntü analiz yazılımı ve görsel değerlendirme yöntemiyle analiz edildi (Forchhammer vd., 2012).

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmış, gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları belirlemek amacıyla Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Ortalama değerler, standart sapma (SD) ile birlikte verilmiş olup, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tüm deneyler üç bağımsız tekrar halinde gerçekleştirilmiş ve sonuçlar ortalama $\pm$ SD şeklinde raporlanmıştır.

BULGULAR

H₂O₂’nin toksik etkilerine karşı *R. ribes* ekstraktının koruyucu potansiyeli, *A. cepa* test sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, *A. cepa* kökleri 72 saat boyunca farklı H₂O₂ konsantrasyonları ile *R. ribes* ekstraktı kombinasyonlarına maruz bırakılmış; kök ucu hücrelerinde gözlenen morfolojik ve sitogenetik değişiklikler analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, *R. ribes* ekstraktının H₂O₂ kaynaklı toksisiteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.

***R. ribes* Ekstraktının Büyüme İnhibisyon Testi**

R. ribes ekstraktının *A. cepa* kök hücrelerindeki LC₅₀ değerinin belirlenmesi amacıyla büyüme inhibisyon testi gerçekleştirilmiştir. Çeşitli ekstrakt konsantrasyonları (25, 50, 75, 100 ve 150 g/L) ile kontrol grubu olarak çeşme suyu kullanılmış; *A. cepa* kökleri 72 saat süreyle bu çözeltilere maruz bırakılmıştır. Deney sonunda ortalama kök uzunlukları ölçülmüş ve kontrol grubunun kök uzunluğunun %50'sine eşit olan konsantrasyon LC₅₀ olarak kabul edilmiştir (Tablo 4.1). Yapılan analizler doğrultusunda, *R. ribes* ekstraktının *A. cepa* kök hücrelerindeki LC₅₀ değeri 50 g/L olarak tespit edilmiştir.

25 g/L ve 50 g/L konsantrasyonlarında muamele edilen soğanlarda, kontrol grubuna kıyasla kök uzunluklarında artış gözlenmiştir. Ancak, 75 g/L ve üzerindeki konsantrasyonlarda kök ucu meristem hücrelerinde büyüme belirgin şekilde azalmış ve köklerde koyulaşma artışı tespit edilmiştir.

Tablo 1. Artan dozlarda uygulanan *R. ribes* ekstraktının kontrol ve uygulama gruplarında kök büyüme inhibisyon testi

Uygulanan Madde	Konsantrasyonlar (g/L)	Zaman (s)	Kök Uzunluğu Ortalaması (cm) ±SD	% İnhibisyon
<i>R. ribes</i> Ekstraktı	Kontrol	72	7.26 ± 1.72	-
	25		6.84 ± 1.55	5.78
	50		3.57 ± 0.70	50.84
	75		3.40 ± 0.65	53.16
	100		2.20 ± 0.30	69.70
	150		1.90 ± 0.30	73.82

H₂O₂'nin Büyüme İnhibisyon Testi

H₂O₂'nin *A. cepa* kök hücrelerindeki LC₅₀ değerini belirlemek amacıyla büyüme inhibisyon testi uygulanmıştır. Deneyde, farklı H₂O₂ konsantrasyonları (1, 10, 25, 50 ve 100 µl/mL) ile kontrol grubu olarak çeşme suyu kullanılmıştır. *A. cepa* kökleri, 72 saat boyunca bu çözeltilere maruz bırakılmış ve ortalama kök uzunlukları ölçülmüştür (Tablo 4.2). Kök uzunluğunda kontrol grubunun %50'sine eşdeğer büyüme inhibisyonu gösteren konsantrasyon LC₅₀ olarak kabul edilmiştir. Analizler neticesinde, H₂O₂'nin *A. cepa* kök hücrelerindeki LC₅₀ değeri 25 µl/mL olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. Artan dozlarda uygulanan H_2O_2 'nin kontrol ve uygulama gruplarında kök büyüme inhibisyon testi.

Uygulanan Madde	Konsantras-yonlar (μ l/ml)	Zaman (s)	Kök Uzunlu-ğu Ortalama-sı (cm) $\pm$ SD	% İnhi-bisyon
H_2O_2	Kontrol	72	4.68 ± 1.65	-
	1		3.43 ± 1.42	16.46
	10		3.02 ± 1.16	19.88
	25		2.34 ± 0.28	50.06
	50		1.36 ± 0.23	59.68
	100		1.01 ± 0.01	61.82

***R. ribes*'in H_2O_2 Toksisitesine Karşı Büyüme İnhibisyon Testi**

R. ribes ekstraktının koruyucu etkisinin değerlendirildiği büyüme inhibisyon testinde, *A. cepa* kök hücrelerinde LC_{50} değeri 25μ l/mL H_2O_2 + 50 g/L *R. ribes* ekstraktı kombinasyonu olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, ekstraktın H_2O_2 'nin toksik etkilerine karşı anlamlı bir koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

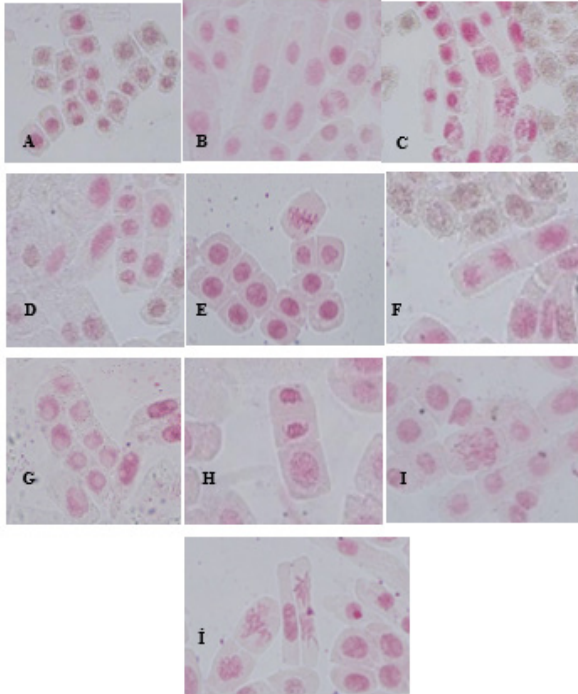
Tablo 3. Artan dozlarda uygulanan H_2O_2 ve *R. ribes* konsantrasyonunun kontrol ve uygulama gruplarında kök büyüme inhibisyon testi.

Uygulanan Madde	Konsantrasyon-lar (g/L)	Zaman (s)	Kök Uzunlu-ğu Ortalaması (cm) $\pm$ SD	% İnhibis-yon
<i>R. ribes</i> Eks-traktı + H_2O_2	Kontrol	72	4.88 ± 1.00	-
	1 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı		3.55 ± 0.80	8.50
	10 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı		3.40 ± 0.70	12.35
	25 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı		2.44 ± 0.50	50.07
	50 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı		1.20 ± 0.60	75.82
	100 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı		1.05 ± 1.50	78.43

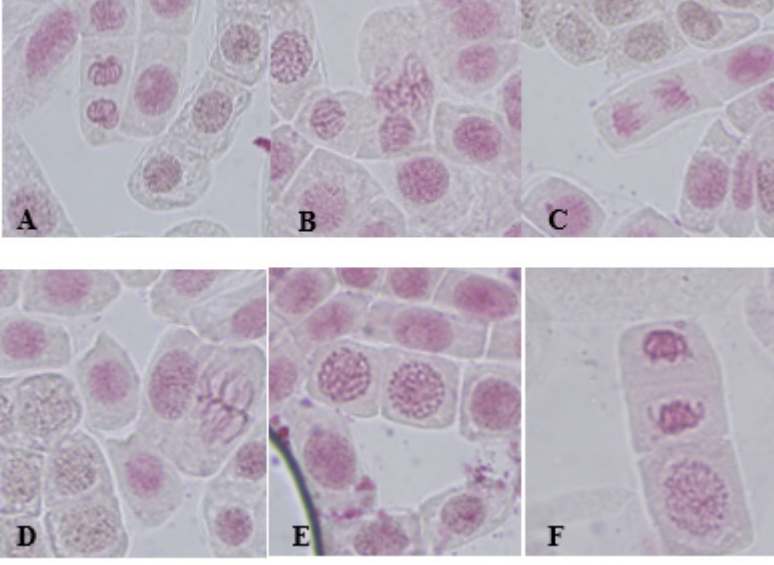
Mitotik İndeks (MI) ve Kromozom Anomalileri

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, yalnızca H_2O_2 uygulanan gruplarda 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon sürelerinin sonunda kromozomal anormalliklerin belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Tespit edilen anomaliler arasında kromozom kaymaları, normal metafaz, C-mitoz, anafazda yapışma, düzensiz metafaz, çoklu nükleer lezyonlar, kromozom köprüsü ve çok kutuplu anafaz gibi çeşitli yapısal bozukluklar yer almıştır (Şekil 3). Buna karşın, H_2O_2 ile birlikte *R. ribes* ekstraktı uygulanan gruplarda kromozomal anomali çeşitliliğinde belirgin bir azalma kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, H_2O_2 'nin hücre bölünmesini olumsuz etkileyerek kromozomal anormalliklere neden olduğunu, ancak *R. ribes* ekstraktının bu toksik etkileri hafiflettiğini ortaya koymaktadır (Şekil 4).

Ayrıca, *A. cepa* kök ucu meristem hücrelerinde mitotik indeks (MI, %) değerleri kontrol ve farklı uygulama gruplarında incelenmiştir. H_2O_2 ve *R. ribes* ekstraktı kombinasyonlarına maruz kalma süresi arttıkça, kontrol grubuna kıyasla tüm konsantrasyonlarda anlamlı MI azalması gözlenmiştir (Tablo 4).



Şekil 3. Farklı konsantrasyonlarda H_2O_2 uygulanan *A. cepa* kök hücrelerindeki kromozom anomalileri. (A) Kromozom Kaymaları, (B) Normal Metafaz, (C) C-Mitoz, (D) Anafazda Yapışma, (E) Düzensiz Metafaz, (F) Kromozom Kayması, (G) Çoklu Nükleer Lezyonlar, (H) Normal Anafaz, (I) Kromozom Köprüsü, (J) Çok Kutuplu Anafaz.



Şekil 4. Farklı konsantrasyonlarda H_2O_2 + *R. ribes* ekstraktına maruz bırakılan *A. cepa* kök hücrelerindeki kromozom anomalileri. (A) Normal Anafaz, (B) Kromozom Kaybı, (C) Normal Metafaz, (D) Düzensiz Metafaz, (E) Poliploidi, (F) Telofaz.

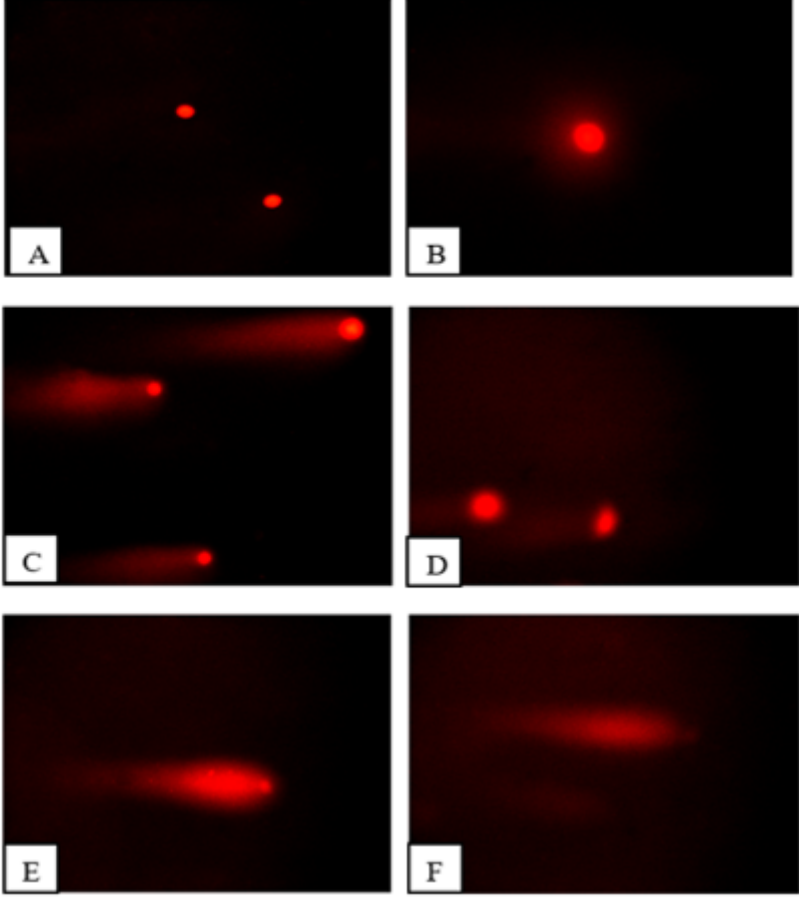
Tablo 4. Farklı konsantrasyonlarda H_2O_2 + *R. ribes* ekstraktına maruz bırakılan *A. cepa* kök hücrelerindeki mitotik indeks.

Konsantrasyon	Hücre Sayısı	Mitotik İndeks % $\pm$ SD 24 Saat	Mitotik İndeks % $\pm$ SD 48 Saat	Mitotik İndeks % $\pm$ SD 72 Saat
Kontrol	378	5.10 $\pm$ 0.22	5.15 $\pm$ 0.45	5.85 $\pm$ 0.47
1 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı	469	6.35 $\pm$ 0.42	6.45 $\pm$ 0.75	6.85 $\pm$ 0.47
10 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı	574	7.30 $\pm$ 0.37 ^a	8.48 $\pm$ 0.41 ^a	7.04 $\pm$ 0.44 ^a
25 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı	339	7.90 $\pm$ 0.34 ^b	8.65 $\pm$ 0.38 ^b	7.10 $\pm$ 0.42 ^b

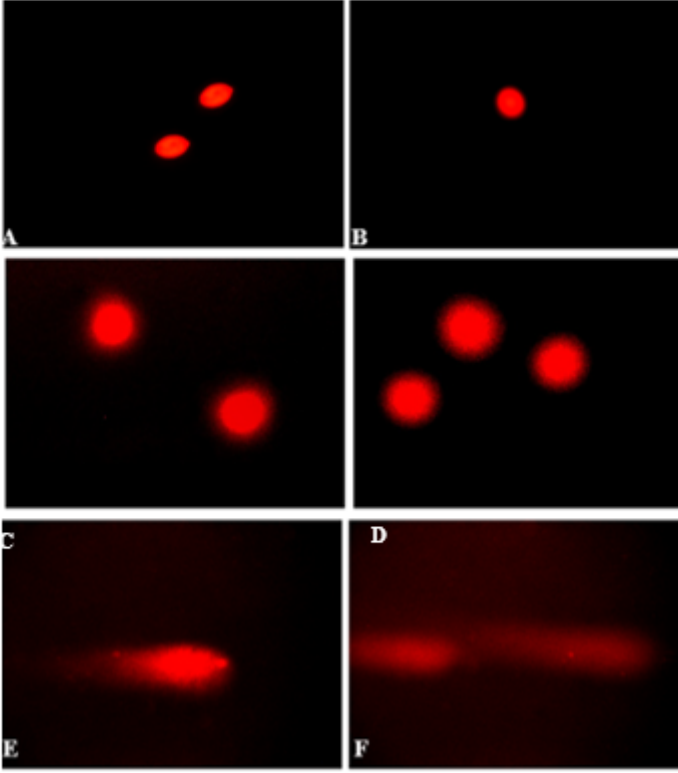
50 µl/ml H ₂ O ₂ ve 50 g/L <i>R. ribes</i> eks- traktı	238	3.20 ± 0.31 ^e	3.40 ± 0.35 ^e	3.60 ± 0.38 ^e
100 µl/ml H ₂ O ₂ ve 50 g/L <i>R. ribes</i> eks- traktı	158	2.10 ± 0.27	2.20 ± 0.30	2.00 ± 0.33

Komet Testi

A. cepa kökleri, 72 saat süreyle H₂O₂ ve *R. ribes* ekstraktı kombinasyonlarına maruz bırakıldıktan sonra, kök ucu meristem hücrelerinde DNA yüzdesi, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerleri Tablo 6'da sunulmuştur. Artan H₂O₂ dozlarında çekirdek bozulmalarının düşük dozlardan itibaren başladığı gözlemlenirken, *R. ribes* ekstraktı ile birlikte uygulanan gruplarda çekirdek bozulmalarının yalnızca yüksek dozlarda ortaya çıktığı belirlenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hem H₂O₂'nin artan konsantrasyonlarında hem de *R. ribes* ekstraktı içeren uygulama gruplarında DNA yüzdesi, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır ($p < 0,05$).



şekil 5. *A. cepa* kök ucu meristem hücrelerinin, 72 saat boyunca artan konsantrasyonlarda H_2O_2 'ya maruz bırakılmasının ardından, artan konsantrasyonların *A. cepa* kök ucu meristem hücrelerinde yapılan komet analizi ile incelenmesi. (A) Kontrol, (B) 1 $\mu l/ml$ H_2O_2 , (C) 10 $\mu l/ml$ H_2O_2 , (D) 25 $\mu l/ml$ H_2O_2 , (E) 50 $\mu l/ml$ H_2O_2 (F) 100 $\mu l/ml$ H_2O_2 .



Şekil 6. *A. cepa* kök ucu meristem hücrelerinin, 72 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda H_2O_2 +*R. ribes* ekstraktına maruz bırakılmasının ardından, artan konsantrasyonların *A. cepa* kök ucu meristem hücrelerinde yapılan komet analizi ile incelenmesi. (A) Kontrol, (B) 1 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L *R. ribes* ekstraktı, (C) 10 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L *R. ribes* ekstraktı, (D) 25 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L *R. ribes* ekstraktı, (E) 50 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L *R. ribes* ekstraktı (F) 100 μ l/ml H_2O_2 ve 50 g/L *R. ribes* ekstraktı.

Tablo 5. H_2O_2 + *R. ribes* ekstraktının farklı dozlarda ve sürelerde oluşturduğu kromozomal anomaliler ve mitotik indeks.

Konsantrasyon	Kuyruk DNA % $\pm$ SD 24 Saat	Kuyruk Uzunluğu $\pm$ SD 48 Saat	Kuyruk Mo- menti $\pm$ SD 72 Saat
Kontrol	11.56 $\pm$ 2.54	5.42 $\pm$ 0.02	0.62 $\pm$ 0.0005
10 μ M H_2O_2 + 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı	20.75 $\pm$ 4.10	8.61 $\pm$ 1.60	1.78 $\pm$ 0.06
25 μ M H_2O_2 + 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı	21.42 $\pm$ 6.23	12.43 $\pm$ 3.16	2.66 $\pm$ 0.19
50 μ M H_2O_2 + 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı	26.43 $\pm$ 9.72 ^a	13.01 $\pm$ 1.15 ^a	3.43 $\pm$ 0.11 ^a
100 μ M H_2O_2 + 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı	47.15 $\pm$ 8.36 ^b	25.04 $\pm$ 5.86 ^b	11.80 $\pm$ 0.48 ^b
200 μ M H_2O_2 + 50 g/L <i>R. ribes</i> ekstraktı	98.99 $\pm$ 12.32 ^c	56.659 $\pm$ 8.23 ^c	56.08 $\pm$ 1.01 ^c

SONUÇ VE TARTIŞMA

Mutajenite çalışmalarında bitki türlerinin kullanımı ilk kez 1938 yılında Levan tarafından başlatılmıştır. Bu çalışmada, kolşisinin *Allium cepa* kök hücrelerinde iğ ipliklerinin dağılmasına ve poliploidiye neden olduğu gösterilmiştir. *A. cepa* test sistemiyle başlayan bu yöntem, kimyasal maddelerin kromozomlar üzerindeki etkilerinin incelenmesinde diğer bitki türlerinin de yaygın şekilde kullanılmasına öncülük etmiştir. Bu kapsamda,

Vicia faba, *Tradescantia paludosa*, *Hordeum vulgare*, *Pisum sativum* ve *Crepis capillaris* gibi türler, mutajenite analizlerinde sıkça tercih edilen model organizmalar arasında yer almaktadır (Grant, 1994; Karabıyık, 2018).

R. ribes, özellikle Anadolu, Orta Doğu ve Asya'nın çeşitli bölgelerinde yetişmekte olup, geleneksel tıpta yaygın şekilde kullanılmaktadır. İçerisinde bulunan antrakınon türevleri, flavonoidler ve diğer biyoaktif bileşenler sayesinde, antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özellikleri bilimsel araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Ayrıca, besin olarak da tüketilen bu bitki, yüksek besin değeri ve potansiyel sağlık faydalarıyla önem arz etmektedir (Farzami vd., 2002).

Bu çalışmada, *R. ribes* ekstraktının, *A. cepa* kök ucu hücrelerinde H_2O_2 kaynaklı toksik etkilere karşı koruyucu etkisi incelenmiştir. Uygulanacak dozların belirlenmesi amacıyla büyüme inhibisyon testi gerçekleştirilmiş ve LC_{50} değerleri hesaplanmıştır. LC_{50} , kök uçlarının büyümesini kontrol grubuna kıyasla %50 oranında azaltan doz olarak tanımlanmaktadır (Fiskesjö, 1988; Rank & Nielsen, 1994; Ateeq vd., 2002; Yüzbaşıoğlu vd., 2003).

Literatürde, *A. cepa* kök uçlarında büyümenin kontrol grubuna göre %45'in üzerinde azalması, bitkiler üzerinde subletal toksik etkilerin varlığına işaret etmektedir (Hidalgo vd., 1989; Antonsiewicz, 1990). Aydın (2023) tarafından yapılan çalışmada ise, uranil asetat ile birlikte uygulanan adaçayının doza bağlı olarak uranil asetatın olumsuz etkilerini azalttığı ve meristematik hücre hasarının şiddetinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, *R. ribes* ekstraktının 75 g/L ve üzerindeki konsantrasyonlarının *A. cepa* kök uçlarında subletal etkiye sahip olduğu söylenebilir. Kök büyümesindeki inhibisyon, genellikle apikal meristematik aktivite ve hücre uzaması süreçleri ile ilişkilendirilmektedir.

Çalışmamızda, *R. ribes* ekstraktının LC_{50} değeri 50 g/L olarak belirlenmiştir. Bu konsantrasyon, artan H_2O_2 dozları ile birlikte test edildiğinde, 25 μM H_2O_2 ve 50 g/L *R. ribes* kombinasyonunun kontrol grubuna kıyasla kök büyümesini %50 oranında azalttığı gözlemlenmiştir. Böylece, *A. cepa* köklerinde LC_{50} değeri, 25 μM H_2O_2 + 50 g/L *R. ribes* kombinasyonu olarak tespit edilmiştir.

Fiskesjö (1988) ve Yüzbaşıoğlu ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmalar, H_2O_2 'nin oksidatif stres aracılığıyla genotoksik etkiler gösterdiğini ve bu toksisitenin *A. cepa* hücrelerinde kromozomal anomaliler ile mikronükleus artışına yol açtığını ortaya koymuştur. Ayrıca, H_2O_2 'nin DNA bütünlüğünü bozarak kromozomal hasarlara neden olduğu literatürde geniş ölçüde doğrulanmıştır. Mevcut çalışmamızda da H_2O_2 'nin benzer genotoksik etkiler oluşturduğu ve hücresel düzeyde DNA hasarını artırdığı gözlemlenmiştir.

Önemli bir bulgu olarak, *R. ribes* ekstraktının, H_2O_2 'nin toksik etkilerini anlamlı ölçüde azaltarak *A. cepa* kök ucu hücrelerinde koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Komet testi sonuçlarında, H_2O_2 'nin artan dozlarında kuyruk DNA yüzdesi ve kuyruk uzunluğunun belirgin şekilde arttığı; ancak *R. ribes* ile birlikte uygulandığında bu değerlerin anlamlı derecede düştüğü gözlemlenmiştir. Bu bulgular, *R. ribes* ekstraktının H_2O_2 kaynaklı DNA hasarına karşı koruyucu potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Genotoksik etkiler gösteren ajanlar, hem prokaryotik hem de ökaryotik organizmaların DNA'sında hasara yol açmakta olup, bu hasar genellikle DNA'nın tek veya çift iplik yapısında oluşmaktadır. Genotoksik ajanlar; kardeş kromatid değişimleri, mikronükleus oluşumu, hücre ölümlü, mutasyonlar ve kromozomal sapmalar gibi olaylara neden olarak karsinogenez sürecini başlatabilmektedir (Hirose vd., 2006).

Bazı çalışmalarda, *Cladonia* türlerine ait ekstraktların antioksidan, antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Kosanić vd., 2014). Bu çalışmada ise maruz kalma süresi sonunda komet testi kullanılarak tek ve/veya çift iplikli DNA kırıkları değerlendirilmiş; hasarlar kuyruk %DNA'sı, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti gibi parametrelerle nicel olarak ölçülmüştür.

R. ribes ekstraktı (50 g/L), farklı konsantrasyonlardaki H_2O_2 (1, 10, 25, 50, 100 μ l/mL) ile birlikte uygulandığında *A. cepa* kök hücreleri üzerindeki toksik etkiler incelenmiştir. Literatürde, *R. ribes* ekstraktının in vivo sistemlerde, özellikle bitkisel kök yapılarında DNA hasarına karşı koruyucu etkisini gösteren çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle, elde edilen bulgular literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Abudayyak (2019) tarafından HepG2 hücre hattında yapılan çalışmada ise, *R. ribes* ekstraktlarının belirli konsantrasyonlarda sitotoksikite ve genotoksik etki gösterebileceği, kontrolsüz kullanımın risk oluşturabileceği bildirilmiştir. Ancak bizim bulgularımız, *R. ribes* ekstraktının H_2O_2 kaynaklı genotoksikiteyi azaltabildiğini göstermektedir. Bu nedenle, *R. ribes*'in in vivo ve in vitro toksik etkilerinin daha kapsamlı şekilde incelenmesi, bitkinin güvenli kullanımı açısından sağlam bilimsel veriler sağlayacaktır. Özellikle geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalar, hem toksik hem de koruyucu etkilerin daha iyi anlaşılmasını mümkün kılacaktır.

Sonuç olarak, *R. ribes* ekstraktının *A. cepa* kök hücrelerinde H_2O_2 kaynaklı DNA hasarına karşı koruyucu etkisi bu çalışmada ilk kez ortaya konmuştur. Bu bulgular, geleneksel kullanımı olan bu bitkinin bilimsel olarak değerlendirilmesi ve potansiyel farmakolojik uygulamalar için temel oluşturması açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Alaaddin, A., Gülçin, İ., & Küfrevioğlu, Ö. İ. (2007). Antioxidant and antimicrobial properties of *Rheum ribes* L. roots. *Food Chemistry*, 103(3), 1108-1114.
- Andiç, S., Tunçtürk, Y., Ocak, E., & Köse, Ş. (2009). Some chemical characteristics of edible wild rhubarb species (*Rheum ribes* L.). *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences*, 5(6), 973-977.
- Bazzaz, B. S. F., Khosravi, A. R., & Shafiee, A. (2005). Antibacterial activity of *Rheum ribes* L. *Journal of Medicinal Plants*, 4(15), 41-45.
- Campos-Martin, J. M. (2006). Hydrogen peroxide: Industrial applications and production. *Chemical Engineering Research and Design*, 84(5), 353-368. <https://doi.org/10.1205/cherd.05112>.
- Chang, H., Liu, T., & Wang, S. (2022). Effects of environmental pollutants on root growth in various plant species. *Ecotoxicology*, 31(2), 289-297. <https://doi.org/10.1007/s10646-021-02411-7>.
- Collins, A. R. (2023). The comet assay for DNA damage and repair. In *DNA Repair* (pp. 101-121). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51345-3_8.
- Coode, M.J.E., & Cullen, J. (1966). *The Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh University Press.
- Firbas, F., & Amon, R. (2014). Chromosome aberrations in *Allium cepa* as an indicator for genotoxicity of environmental pollutants. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(1), 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.12.005>.
- Forchhammer, D., Langenfeld, L., & Mueller, A. (2012). DNA damage detection in plant cells: Application of comet assay and oxidative stress biomarkers in environmental monitoring. *Environmental Science and Technology*, 46(12), 6542-6550. <https://doi.org/10.1021/es301109b>.
- Grant, W. F. (1982). Chromosome aberration assays in *Allium*: A report of the US Environmental Protection Agency gene-tox program. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 99(3), 273-291.
- Hess, S. (2000). Hydrogen peroxide in industrial processes and its role in environmental sustainability. *Journal of Cleaner Production*, 8(3), 295-300. [https://doi.org/10.1016/S0959-6526\(00\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0959-6526(00)00004-2).
- Hirose, A., Araki, Y., & Sugiyama, H. (2006). DNA damage induced by environmental mutagens in *Escherichia coli* and its repair mechanisms. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 605(2), 157-162. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.04.006>.
- Kashiwada, Y., Nonaka, G., Nishioka, I., & Yamagishi, T. (1988). Antioxidant activity of stem and root extracts of Rhubarb (*Rheum ribes*). *Food and Chemical Toxicology*, 26(7), 639-644.

- Khanna, V., & Sharma, S. (2013). Mitosis and mitotic index in cell biology and medical research. *Indian Journal of Biotechnology*, 12(3), 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiotech.2013.04.005>.
- Koç, M., & Pandır, D. (2018). Genotoxic and cytotoxic effects of agricultural pesticides on *Allium cepa* L. root meristem cells. *Environmental Toxicology*, 33(7), 672-681. <https://doi.org/10.1002/etc.4075>.
- Kosanić, M., & Ranković, B. (2014). Antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of *Cladonia* species. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), 220-225. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.031>.
- Lee, S. (2021). The therapeutic potential of *Allium cepa*: A comprehensive review on its medicinal properties and bioactive compounds. *Journal of Medicinal Plants*, 18(4), 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.jmedplants.2021.04.005>.
- Leme, D. M., & Marin-Morales, M. A. (2009). Chromosomal aberrations and micronuclei induced by the anthelmintic drug thiabendazole in the *Allium cepa* test system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28(2), 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.04.003>.
- Leme, D. M., & Marin-Morales, M. A. (2009). Chromosomal aberrations and micronuclei induced by the anthelmintic drug thiabendazole in the *Allium cepa* test system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28(2), 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.04.003>.
- Liu, W. (1995). The *Allium* test as a tool for evaluating the cytotoxicity and genotoxicity of environmental pollutants. *Environmental Pollution*, 87(3), 345-348. [https://doi.org/10.1016/0269-7491\(94\)00069-N](https://doi.org/10.1016/0269-7491(94)00069-N).
- Lu, Y. (2017). Comet assay: A review of DNA damage and repair evaluation. *Journal of Environmental Toxicology*, 41(5), 521-531. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0303-9>.
- Masood, F. (2021). *Allium cepa* as a functional food: Antioxidant properties and health benefits. *Food Science and Nutrition*, 9(8), 423-430. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2345>.
- Meral, R. (2017). Uşkun (*Rheum ribes* L.) bitkisinin fenolik bileşenleri, antioksidan aktivitesi ve besin değeri. *Gıda Bilimleri ve Teknolojisi Dergisi*, 14(3), 142-148.
- Morteza, Z., Alizadeh, S., & Shahriari, A. (2020). Assessment of root growth inhibition in plants exposed to toxic compounds and environmental stress. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(18), 22645-22653. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08610-4>.
- Oktay, M. (2011). Determination of lethal concentration and growth inhibition in plant roots: A study using *Allium cepa*. *Environmental Toxicology*, 17(4), 301-310. <https://doi.org/10.1016/j.envtox.2011.03.002>.
- Pesnya, D., Kovalev, A., & Ivanov, S. (2022). Micronuclei as indicators of genotoxic stress in plant cells: A review of mechanisms and applications. *Jour-*

- nal of Environmental Science and Technology*, 29(5), 1023-1037. <https://doi.org/10.1080/21592701.2022.2064461>.
- Silva, A. S., Oliveira, F. A., & Silva, S. S. (2020). The therapeutic potential of plant extracts: A review of their antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, and anticancer properties. *Phytotherapy Research*, 34(1), 1-18. <https://doi.org/10.1002/ptr.6634>.
- Singh, V., Shukla, S., & Srivastava, S. (2016). *Rheum ribes* L.: A comprehensive review on its phytochemistry, pharmacology, and ethnomedicinal uses. *Phytochemistry Reviews*, 15(2), 227-243. <https://doi.org/10.1007/s11101-016-9472-9>.
- Song, X., Li, J., & Zhang, Y. (2021). Root growth and physiological responses of plants to oxidative stress agents: A case study with hydrogen peroxide. *Journal of Environmental Science and Health*, 56(3), 321-327. <https://doi.org/10.1080/03601234.2021.1883876>.
- Tuncel, A., & Coşkun, M. (2022). Preparation and characterization of hydroethanolic extract from *Ribes ribes* and its biological activity. *Journal of Herbal Medicine*, 14(3), 231-240. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.06.005>.
- Urban, D. (2019). Hydrogen peroxide: Chemical properties and medical applications. *Journal of Chemical Education*, 96(7), 1321-1325. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.9b00365>
- Zhao, L., Wang, Q., & Liu, Z. (2019). Evaluation of root growth and physiological responses in plants under environmental stress conditions. *Ecotoxicology*, 28(3), 425-434. <https://doi.org/10.1007/s10646-019-02293-3>.
- Zheng, W., Liu, S., & Chen, J. (2016). Antioxidant and anti-inflammatory properties of plant extracts: The role in cellular protection and disease prevention. *Journal of Medicinal Plants*, 34(2), 114-125. <https://doi.org/10.1016/j.jmp.2016.02.002>.



BÖLÜM

3

SEKONDER METABOLİTLER; MİKSOMİSETLER (MYXOGASTRIA)

Damla ÇAPAR¹

Hayri BABA²

Hasan AKGÜL³

¹ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1837-4321>

² Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-9776>

³ Akdeniz Üniversitesi, Fakültesi Biyoloji Bölümü

ÖZET

Sekonder metabolitler canlıların normal büyüme ve gelişmesi için zorunlu olarak ihtiyaç duymadığı ancak hücre metabolizmasının yan ürünü olarak canlıda genellikle durağan dönemde üretilen organik ve kimyasal bileşiklerdir. Sekonder metabolitleri çoğunlukla canlı herhangi bir stres faktörü ile karşı karşıya kaldığında savunma mekanizması olarak sentezlenmeye başlarlar. Sekonder metabolitler insanlar tarafından gıda, eczacılık, parfümeri alanlarında kullanılmaktadır. Sekonder metabolitler, doğada geniş bir canlı yelpazesinde tespit edilmiş olup, özellikle bitkiler, hayvanlar, mantarlar, mikroorganizmalar bu bileşikler açısından zengin canlılardır. Miksomisetler veya gerçek cıvık mantarlar çok nükleuslu, spor meydana getirebilen, hücre çeperi olmayan ve fagotrofik tarzda beslenme özelliğine sahip Protistalardır. Miksomisetlerin yaşam döngülerindeki çok çeşitli yapılar ve oluşumlar bu organizmaların yaşamlarının farklı dönemlerinde farklı sekonder metabolit üretmelerine neden olmaktadır. Miksomisetlerden elde edilebilen sekonder metabolitler arasında lipidler, yağ asitleri, alkaloidler, naftokinon pigmentleri, aromatik bileşikler, karbonhidratlar ve terpenoidler gibi çeşitli kimyasal bileşikler bulunmaktadır. Bu konudaki çalışmalar son dönemde hız kazanmıştır. Bu bileşiklerin bazıları, miksomisetlerin savunma mekanizmalarında, rekabette, diğer organizmalarla olan etkileşimlerinde veya besin bulmalarında rol oynamaktadır. Bazıları ise yapıları ve fonksiyonları henüz keşfedilmemiş kimyasallardır.

1. GİRİŞ

Primer metabolitler, canlı organizmaların büyüme, gelişme ve üreme gibi her türlü temel yaşam süreçlerinde doğrudan rol oynayan, temel metabolik yollar aracılığıyla üretilen organik bileşiklerdir. Karbonhidratlar, proteinler, lipidler, vitaminler ve nükleik asitler gibi molekülleri içeren bu metabolitler, hücrenin yapısını oluşturur, büyüme, gelişme, enerji sağlama ve genetik bilginin aktarılmasında kritik işlevlere sahiptir. Bu nedenle tüm canlılar için hayati öneme sahiptir (Tiring ve ark., 2020).

Sekonder metabolitler canlıların normal büyüme ve gelişmesi için ihtiyaç duymadığı ancak hücre metabolizmasının yan ürünü olarak canlıda üretilen organik ve kimyasal bileşiklerdir. Sekonder metabolitler, canlı yaşamı için elzem olmamakla birlikte canlı herhangi bir stres faktörü ile karşı karşıya kaldığında savunma mekanizması olarak sentezlenmeye başlarlar. İnsanlar gıda, eczacılık, parfümeri (ilaçlarda, aromalarda, pigmentlerde ve parfümlerde) sekonder metabolitleri kullanmaktadır. Ayrıca, son dönemde yapılan çalışmalar ile sekonder metabolitlerin COVID-19 antiproteaz ilaçları arasında etkili olarak kabul edilebileceği sonucuna da varılmıştır (Bakır, 2020).

Sekonder metabolitler, doğada geniş bir canlı yelpazesinde tespit edilmiş olup, özellikle bitkiler, hayvanlar, mantarlar, mikroorganizmalar (özellikle bakteriler) bu bileşiklerin zengin kaynakları olarak öne çıkmaktadır (Luckner, 1990).

Bitkiler; sekonder metabolitlerin en zengin ve en çeşitli kaynağı olup en fazla çalışılan canlı grubudur. Bu organizmalar, çeşitli savunma mekanizmalarında, tozlaşma süreçlerinde ve çevresel streslere karşı adaptasyonlarında rol oynayan binlerce farklı sekonder metabolit üretirler. Alkaloidler (kafein, morfin), terpenoidler (mentol, pinene), fenolik bileşikler (flavonoidler, tanenler) ve glikozitler (digitoksin) gibi geniş bir kimyasal yelpazede sekonder metabolitler bitkilerde yaygın olarak bulunur. Bu bileşikler, bitkilerin otçullara, patojenlere ve UV radyasyonuna karşı korunmasına yardımcı olurken, aynı zamanda tozlayıcıları cezbetmek ve tohum yayılımını kolaylaştırmak gibi ekolojik işlevlere de sahiptir (Topçu ve Çölgeçen, 2015). Flavonoidler bitkisel çayların meyve ve sebzelerin doğal yapılarında bulunan polifenolik antioksidanlardır. Fenolik bileşikler genellikle bitkilerin yaprak, çiçek, meyve gibi canlı dokularında glikozitler şeklinde, odunsu dokularında aglikanlar şeklinde, çekirdeklerinde her iki formda bulunabilirler. Bitkiler aleminde fenolik bileşikler bakımından en zengin bitki çaydır (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze.), özellikle yeşil çay. Fenolik bileşikler gıdaların besin değeri ve duyuşsal kalitesiyle yakından alakalıdır. Gıda bileşeni olarak fenolik bileşikler; insan sağlığı açısından işlevleri, tat ve koku oluşumundaki etkileri, renk oluşumu ve değişimine katılmaları, antimikrobiyal ve antioksidatif etki göstermeleri, enzim inhibisyonuna neden olmaları, değişik gıdalarda saflık kontrol kriteri olmaları gibi birçok açıdan önem taşımaktadırlar ((Luckner, 1990; Mammadov, 2014).

Hayvanlarda sekonder metabolitler, genellikle özelleşmiş hücrelerde ve belirli gelişim evrelerinde sentezlenen organik bileşiklerdir. Bu metabolitler, hayvanların doğrudan büyüme, gelişme veya üretmesi için gerekli olmamakla birlikte, savunma, iletişim, üreme ve rekabet gibi çeşitli rollerde önemli işlevler görürler. Örneğin, bazı deniz canlılarında bulunan toksinler avcılardan korunmada rol oynarken, böceklerdeki feromonlar tür içi iletişimde kritik öneme sahiptir. Ayrıca, bazı hayvanlarda sekonder metabolitler pigmentasyon, antimikrobiyal aktivite ve UV koruması gibi işlevlerde de rol alabilir. Bu bileşiklerin çeşitliliği ve karmaşıklığı, hayvanların çevreleriyle olan etkileşimlerinde önemli bir adaptasyon mekanizması sunar. Mercanlar ve deniz yosunları gibi deniz canlıları da sekonder metabolitlerin önemli bir kaynağıdır. Bu organizmalar, savunma, rekabet ve iletişim gibi çeşitli ekolojik işlevler için kullanılan benzersiz kimyasal bileşikler üretirler. Örneğin, deniz süngerleri, tümör karşıtı ve antiviral aktiviteye sahip sekonder metabolitler üretirken, mercanlar UV koruması ve rekabet için kullanılan bileşikler üretebilirler. Sekonder metabolitlerin bu

canlılardaki varlığı, evrimsel adaptasyonların ve ekolojik etkileşimlerin bir sonucudur. Bu bileşikler, organizmaların hayatta kalma şansını artırırken, aynı zamanda insan sağlığı ve endüstri için değerli kaynaklar sunmaktadır ((Luckner, 1990; Tiring ve ark., 2020).

Mantarlar, sekonder metabolitlerin en zengin kaynaklarından biridir. Mantarlar, antibiyotikler (penisilin, sefalosporin), mikotoksinler (aflatoksin, okratoksin), immünoşüpresanlar (siklosporin) ve diğer biyolojik olarak aktif bileşikler üretirler (Liu, 2007). *Penicillium* ve *Aspergillus* cinsleri, tıbbi ve endüstriyel açıdan önemli sekonder metabolitlerin üretiminde yaygın olarak kullanılan mantar cinsleridir. Mikotoksinler, mantarlar tarafından üretilen zehirli ikincil metabolitlerdir ve mantarlar bu toksinleri rekabet avantajı sağlamak, kendilerini böcekler ve diğer hayvanlardan korumak ve stresli koşullara yanıt olarak üretirler. Bu toksinler, insanlar ve hayvanlar için zararlı olabilir, çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilirler. Bu nedenle, mikotoksinlerin oluşumunu engellemek ve maruz kalmayı en aza indirmek önemlidir. Mikotoksinler, gıda ve yemlerde kontaminasyona neden olarak insan ve hayvan sağlığını tehdit edebilirler. Mantarların sekonder metabolit üretimi, besin kaynakları, sıcaklık, pH ve diğer çevresel faktörler tarafından etkilenir. Sekonder metabolitlerin prokaryotlar, protistalar ve mantarlardaki varlığı ve çeşitliliği, bu organizmaların ekolojik adaptasyonlarında ve türler arası etkileşimlerinde önemli roller oynadığını göstermektedir. Ayrıca, bu organizmaların sekonder metabolitleri, insan sağlığı ve endüstri için değerli kaynaklar sunmaktadır (Avalos and Limon, 2021; Eraslan ve ark., 2021).

Mikroorganizmalar, özellikle bakteriler ve mikrofunguslar, sekonder metabolit üretiminde önemli bir rol oynarlar. Bu organizmalar, rekabetçi ortamlarda hayatta kalmak için antibiyotikler (streptomisin), antimikrobiyal bileşikler ve diğer biyolojik olarak aktif moleküller üretirler. Bakteriler, özellikle *Streptomyces* cinsi, çok çeşitli antibiyotik ve diğer farmasötik açıdan önemli sekonder metabolitlerin kaynağıdır. Mikrofunguslar da benzer şekilde, penisilin ve diğer antibiyotiklerin yanı sıra, mikotoksinler gibi toksik sekonder metabolitler de üretebilirler (Berdy, 2005).

Prokaryot canlılardan özellikle bakteriler (hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif) ve arkeler, sekonder metabolit üretiminde kritik bir rol oynarlar. Bu bileşikler, bakterilerin rekabetçi ortamlarda hayatta kalmasına yardımcı olurken, aynı zamanda insan sağlığı için de büyük önem taşır. Siyanobakteriler (mavi-yeşil algler), toksik sekonder metabolitler (mikrosistinler, nodularinler) üretebilirler. Arkeler, ekstrem koşullarda (yüksek sıcaklık, yüksek tuzluluk) yaşayan mikroorganizmalar olmaları nedeniyle, bu koşullara adaptasyonlarında rol oynayan benzersiz sekonder metabolitler üretebilirler (Luckner, 1990; Berdy, 2005).

Protistalar, ökaryotik mikroorganizmaların geniş ve çeşitli bir grubudur. Bazı protistalar, özellikle dinoflagellatlar (deniz planktonları), toksik sekonder metabolitler (saksitoksin, brevetoksin) üretebilirler. Bu toksinler, deniz ürünleri zehirlenmelerine ve kırmızı gelgit olaylarına neden olabilirler. Bazı alg türleri, antiviral ve antikanser aktiviteye sahip sekonder metabolitler üretebilirler. Protistaların sekonder metabolit üretimi, çevresel koşullara ve türler arası etkileşimlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Tiring ve ark., 2020).

Miksomisetler ökaryotik mikroorganizmaların Protista grubunda yer alır. Miksomisetlerin yaşam döngülerindeki çok çeşitli yapılar ve oluşumlar bu organizmaların yaşamlarının farklı dönemlerinde farklı sekonder metabolit üretmelerine neden olmaktadır. Bu yönüyle de miksomisetlerin sekonder metabolitlerinin araştırılması önem arz etmektedir (Baba ve ark, 2020a).

2. MATERYAL VE METOD

Miksomisetler (Myxomycetes), Protista alemi içinde yer alan, serbest yaşayan, ameboit hücrelerden oluşan ve yaşam döngülerinde agregasyon fazı gösteren ökaryotik canlılardır. Geçmişte bitkiler, hayvanlar ve mantarlar aleminde sınıflandırılmış olsalar da genetik, biyokimyasal analizler ve morfolojik çalışmalarla mantarlardan ayrı bir evrimsel soy oluşturdukları görülmüş ve Amoebozoa süper grubunda konumlandırılmışlardır (Baba ve Akgül, 2025). Bu organizmalar, yaşam döngülerinde tek hücreli miksoamebalar ve miksoflagellatlardan, çok çekirdekli plasmodiuma geçiş gösterirler (Baba ve Sevindik, 2022a). Miksomisetler, yaşam döngülerinin belirgin bir evresinde çok çekirdekli, zarsız bir protoplazma kütlesi olan plazmodyum formunu oluşturdukları için “plazmodyal cıvık mantarlar» olarak da adlandırılan ilginç protistlerdir. Nemli ortamlarda, özellikle çürüyen bitkisel ve hayvansal materyaller üzerinde yaşayarak organik madde döngüsünde önemli rol oynarlar. Miksomisetler (serbest yaşayan cıvık mantarlar) olan, hücre hareketi, sinyal iletimi ve gelişimsel biyoloji gibi alanlarda yapılan araştırmalar için değerli model organizmalardır (Ergül ve Akgül, 2011).

Miksomisetler veya gerçek cıvık mantarlar çok nukleuslu, spor meydana getirebilen, hücre çeperi olmayan ve fagotrofik tarzda beslenme özelliğine sahip canlılardır. Sporlanma evresinde protoplazma tarafından salgılanan zarımsı spor kesesi içerisinde, spor kitlelerini oluştururlar (Ing, 1999). Spor keselerinde ayrıca hücresel olmayan, ekseri serbest ya da ağsı iplikler sistemi kapillitium veya pseudokapillitium yer alır. Bazı gruplar spor kesesinin içerisinde, dışında veya her iki yerde de sistematik açıdan önemli karakteristik kireç birikimleri bulundururlar (Farr, 1981).

Miksomisetler, yaşam döngülerinin ve morfolojik çeşitliliklerinin dikkat çekici kombinasyonunu sergilerler. Sporların çimlenmesiyle başlayan haploid evrede, ameboid hareket yeteneğine sahip miksoamipler veya kamçılı zoosporlar olarak adlandırılan miksoflagellatlar oluştururlar. Bu hücreler, uygun koşullar altında birleşerek diploid bir zigot oluşturur. Zigot, çok sayıda nükleer bölünme geçirerek, sitoplazmik bölünme olmaksızın, genişleyen ve hareketli bir plazmodyuma dönüşür. Plazmodyum, fagositik beslenme yoluyla bakteri, mantar sporları ve diğer organik materyalleri yutarak büyür ve substrat üzerinde ağ benzeri yapılar oluşturarak ilerler. Besin kıtlığı veya çevresel stres gibi uyarıcılar sonucunda, plazmodyum sporlanma evresine girer ve genellikle sap üzerinde yükselen, çeşitli şekil ve renklere sahip sporokarplar (generatif yapı) oluşturur. Bu sporokarplar içinde oluşan haploid sporlar, uygun koşullar altında çimlenerek yeni bir yaşam döngüsünü başlatır. Miksomisetlerin bu döngüsel yapısı hem çevresel koşullara adaptasyon hem de mikrobiyal çeşitliliğin dengelenmesi açısından önem taşır (Ergül ve ark, 2016).

Miksomisetler, ekosistemlerde organik madde döngüsünde rol oynayan, nemli ortamlarda yaşayan ve karmaşık yaşam döngüleri ile bilimsel araştırmalar için model organizmalar olan özgün canlılardır (Baba ve Sevinik, 2023). Miksomisetler, bitkisel ve hayvansal organik maddece zengin ortamlarda yaygın olarak bulunan, protista grubuna dahil heterotrof canlılardır. Predatör beslenme şekilleri sayesinde, çürümekte olan yapraklar, ağaç kabukları ve diğer bitkisel ve hayvansal materyaller üzerindeki bakterileri, mantar sporlarını, maya mantarları, nematod ve mikroskobik organizmaları yutarak hem beslenir hem de bu organizmaların popülasyonlarını düzenlerler. Ayrıca, mikrobiyal besin ağı içerisinde önemli bir ara basamak oluşturarak toprak sağlığı ve orman ekosistemlerinin sürdürülebilirliği açısından ekolojik değer taşımaktadırlar. Miksomisetler dünya yüzeyinde bitki örtüsünün bulunduğu her yerde, özellikle ormanlık alanlarda, geniş bir biçimde yayılış gösterirler. Genellikle ılıman bölgelerdeki rutubetli ormanlarda, orman tabanındaki çürüyen nemli kütükler, canlı veya ölü ağaç kabukları, ölü yapraklar ve döküntü materyaller ile bazı organik maddeler üzerinde rastlanıldığı gibi, hayvan gübreleri üzerinde de plazmodyum oluşumu ve sporlanma görülür. Bazı türler çok yaygın olarak her tarafta bulunurken bazıları belli habitatlarda yaşarlar. Miksomisetlerin yetiştiği substrat kadar nem ve sıcaklık da önemlidir. Doğada bazı türler ilkbaharda, bazıları yaz aylarında, bazıları da sonbahar başlarında yaygın olarak bulunurlar (Baba ve ark., 2014a).

Miksomisetlerden elde edilen sekonder metabolitleri arasında lipidler, yağ asitleri, alkaloidler, naftokinon pigmentleri, aromatik bileşikler, karbohidratlar ve terpenoidler gibi çeşitli kimyasal bileşikler bulunmaktadır. Bu bileşiklerin bazıları, miksomisetlerin savunma mekanizmalarında,

rekabette veya diğer organizmalarla olan etkileşimlerinde rol oynayabilir. Örneęin, pigmentler UV ışınlarına karşı koruma sağlayabilirken, bazı metabolitler antimikrobiyal veya antifungal özelliklere sahip olabilir. Son yıllarda, miksomisetlerden elde edilen bazı sekonder metabolitlerin anti-kanser, immünojenik ve diğer biyolojik aktivitelere sahip olduğu yönünde araştırmalar yoğunlaşmıştır (Pawłowicz ve ark., 2025).

3. BULGULAR

Miksomisetlerden elde edilen sekonder metabolitleri 8 başlık altında gruplandırabiliriz (Alaca ve Arslan, 2012; Bakır, 2020).

3.1. Lipidler ve Yağ Asitleri: Doymuş ve doymamış yağ asitleri, fosfolipidler, steroller bu gruba aittir. Miksomisetlerde sekonder metabolit olarak bulunan lipitler ve yağlar, organizmanın enerji depolaması, hücre zarının stabilizasyonu, antimikrobiyal savunma mekanizmalarının desteklenmesi, hücresel sinyal iletimi ve çevresel streslere tolerans geliştirmesi gibi çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. Enerji rezervi olarak işlev görerek besin kıtlığı dönemlerinde metabolizmayı sürdüren bu bileşikler, aynı zamanda hücre zarının bütünlüğünü koruyarak çevresel stres koşullarına karşı direnç sağlar. Antibakteriyel ve antifungal özellikler gösterebilen bazı lipit türevleri, organizmanın patojenlere ve rakip mikroorganizmalara karşı savunmasını desteklerken, sinyal iletimi süreçlerinde de önemli roller oynayarak hücresel farklılaşma ve hareket mekanizmalarına katkıda bulunur. Ayrıca, lipofilik bileşikler oksidatif stres gibi zararlı çevresel faktörlere karşı koruyucu etki göstererek organizmanın hayatta kalma şansını artırır. Miksomisetlerde tespit edilen lipid profilleri, organizmanın yaşam döngüsünün farklı evrelerinde gösterdiği metabolik aktiviteyi ve çevresel uyum kapasitesini yansıtmaktadır. Özellikle plazmodial evrede fosfolipidlerin ve sterollerin yoğun olarak bulunması, hücre zarının esnekliğini ve geçirgenliğini optimize ederek hareketlilik (kemotaksis) ve fagositoz süreçlerini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, miksomisetlerin lipidomik analizleri, bazı türlerin nadir uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve oksilipin türevleri ürettiğini göstermiştir; bu bileşikler, hem sinyal molekülü olarak görev yapmakta hem de çevresel sinyallere yanıt olarak sekonder metabolit sentezini modüle etmektedir. Lipit bazlı sekonder metabolitlerin biyosentezinde görev alan enzimlerin ekspresyonu, organizmanın karşılaştığı stres türüne bağlı olarak farklılık gösterebilmekte ve bu durum adaptif bir yanıt mekanizması oluştırmaktadır. Ayrıca, miksomisetlerin bazı lipid türevlerinin biyolojik olarak aktif olduğu ve antimikrobiyal, anti-kanserojenik ve antioksidan özellikler gösterdiği çeşitli in vitro çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu bağlamda, miksomiset lipidleri yalnızca hücresel işlevlerde değil, aynı zamanda biyoteknolojik ve farmasötik uygulamalar-

da da potansiyel biyolojik ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Alaca ve Arslan, 2012; Bakır, 2020).

3.2. Alkaloitler: Bazı miksomiset türlerinde bulunan azot içeren biyo-aktif bileşikler bu grubun içerisinde yer almaktadır. Alkaloitler, genellikle azot içeren heterosiklik yapıya sahip, bitkiler, mantarlar, bakteriler ve bazı protistalar tarafından üretilen biyolojik olarak aktif sekonder metabolitlerdir. Çoğu alkaloit bazik karakter gösterir ve genellikle fizyolojik etkileri nedeniyle tıbbi, toksikolojik ve ekolojik öneme sahiptir. Alkaloitler genellikle savunma mekanizmalarının bir parçası olarak üretilir ve antimikrobiyal, antiparaziter, nörotoksik veya farmakolojik etkiler gösterebilir (Wikipedia, 2025).

Miksomisetlerde sekonder metabolitler arasında yer alan alkaloitler, organizmanın hayatta kalmasını destekleyen çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. Öncelikli olarak, alkaloitler antimikrobiyal ve antifungal özellikler göstererek miksomisetlerin patojenik mikroorganizmalarla rekabet etmesini ve korunmasını sağlar. Ayrıca, bu bileşikler savunma mekanizmalarının bir parçası olarak toksik veya itici etki göstererek predatörlere karşı kimyasal bir bariyer oluşturabilir. Alkaloitlerin sinyal iletim süreçlerine katkıda bulunarak hücrel farkılaşma ve morfogenezde rol oynadığı da öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra, bazı alkaloit türevleri oksidatif stres koşullarına karşı koruyucu bir etki gösterebilir ve çevresel adaptasyon süreçlerini destekleyebilir. Sonuç olarak, miksomisetlerdeki alkaloitler yalnızca kimyasal savunma sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda hücrel düzenleme ve çevresel değişimlere uyum gibi kritik fonksiyonlar üstlenmektedir (Dewick, 2002).

Miksomisetlerde alkaloit üretimi üzerine yapılan araştırmalar, bu protistlerin sekonder metabolit çeşitliliği açısından dikkate değer potansiyellere sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle bazı miksomiset türlerinde tanımlanan indol, pirrol ve izokinolin türevi alkaloitlerin, bu organizmaların çevresel baskılara karşı geliştirdiği kimyasal savunma stratejilerinin bir parçası olduğu düşünülmektedir. Bu bileşiklerin mikrobiyal etkileşimlerde antibakteriyel veya antifungal ajanlar olarak görev aldığı, ayrıca bazı predatörlere karşı toksik veya deterrent etkiler gösterebildiği rapor edilmiştir ((Pawłowicz ve ark., 2025). Bununla birlikte, bazı miksomiset alkaloitlerinin yapısal olarak nöroaktif bileşiklere benzerlik göstermesi, farmakolojik açıdan da araştırma potansiyelini artırmaktadır. Dolayısıyla, miksomisetler yalnızca ekosistem düzeyinde madde döngüsüne katkı sunmakla kalmayıp, aynı zamanda doğal ürün araştırmaları kapsamında biyoprospeksiyon çalışmaları için de önemli bir kaynak oluşturmaktadır (Adl ve ark., 2019).

3.3. Naftokinon Pigmentleri: Physarorubin (kırmızı pigment), Physarochromen (sarı pigment), Myxochelinler (siderofor özellik gösteren bileşikler) bu grubun içerisinde yer almaktadır. Miksomisetlerde bulunan naftokinon

pigmentleri, sekonder metabolitler olarak çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. Naftokinonlar, özellikle antioksidan, antimikrobiyal ve antikanserojenik aktiviteleriyle dikkat ekerler. Bu pigmentler, miksomisitlerin çevresel streslere karşı adaptasyon yeteneklerini artırarak, oksidatif stresin etkilerini hafifletir ve hucreyi zararlı serbest radikallerden korur. Ayrıca, bazı naftokinonlar, mikroorganizmalara karşı biyosidal etkiler gostererek, miksomisitlerin rakip organizmalara karşı savunmasını gulendirir. Antimikrobiyal zellikleri sayesinde, patojenik bakteriler ve mantarlara karşı etkin olabilirler. Naftokinon pigmentlerinin bir diğer önemli işlevi, hucresel sinyal iletiminde rol oynamalarıdır. Bu pigmentler, miksomisitlerin spor üretimi ve farklılaşma surelerinde etkili olabilir ve bu surelere yon veren biyokimyasal sinyallerin modülasyonuna katkı sağlayabilir. Fenollerin oksidasyonu sonucu oluşurlar. Doğal kinonlar en yaygın olarak yuksek bitkiler ve funguslarda bulunan pigmentlerdir (Mammadov, 2014).

Naftokinon pigmentleri, miksomisitlerin sekonder metabolit profili içerisinde yer alan ve hem pigmentasyon hem de biyolojik aktivite bakımından önemli işlevler üstlenen bileşiklerdir. Bu grupta yer alan *physarorubin* (kırmızı pigment), *physarochromen* (sarı pigment) ve *myxochelinler* (siderofor özellikli bileşikler) gibi naftokinonlar, çevresel etkilere karşı koruyucu rol oynayan doğal ürünlerdir (Haindl ve ark., 2005). Bu bileşiklerin antioksidan, antimikrobiyal ve antikanserojenik etkileri, hem organizmanın çevresel stres faktörlerine adaptasyonunu kolaylaştırmakta hem de hucreyi oksidatif hasardan korumaktadır. Naftokinonlar, serbest radikalleri nötralize ederek hucresel düzeyde biyolojik kararlılığın sağlanmasına katkıda bulunur (Taira ve ark., 2009).

Antimikrobiyal etkileri sayesinde, miksomisitlerin yaşadıkları substratlarda bakteriyel ve fungal rakiplerine karşı üstünlük sağlamalarına olanak tanır. Özellikle *myxochelinler*, demir şelatlayıcı (siderofor) zellikleri sayesinde mikrobiyal rekabet ortamında miksomisitlerin avantaj kazanmasına yardımcı olur. Aynı zamanda bu pigmentlerin hucresel sinyal iletiminde ve gelişimsel surelerin düzenlenmesinde görev aldığı dşnlmektedir. Sporlasyon, plazmodium farklılaşması gibi surelerde biyoaktif sinyallerin modülasyonuna katkı sağlarlar. Naftokinonlar fenolik bileşiklerin oksidasyonu sonucu oluşurlar ve doğada serbest halde nadiren bulunurlar; genellikle glikozitler veya esterleşmiş formlar halinde kompleks yapılar içerisinde yer alırlar. Yuksek bitkiler, bazı mantarlar ve miksomisitler naftokinon sentezleme yeteneğine sahip canlı gruplarındandır. Kinonlar biyokimyasal sistemlerde sınırlı bir dağılıma sahip olsalar da plastokinon ve ubikinon (Koenzim Q gibi) gibi bazı kinon türleri tüm canlılarda evrensel olarak bulunur ve özellikle mitokondriyal elektron taşıma zincirinde kritik görevler üstlenirler. Naftokinonların biyolojik pigmentler olarak rol aldığı bir diğer önemli alan da K vitaminleri (K₁, K₂) gibi doğal bileşiklerin yapı-

sında yer almalarıdır. Bu özellikleriyle, naftokinonlar yalnızca mikrobiyal savunma sistemlerinin değil, aynı zamanda daha geniş biyolojik sistemlerin de vazgeçilmez bileşenleridir (Gross ve ark., 2007).

3.4. Aromatik Bileşikler: Fenolik bileşikler, poliketidler bu grubun içerisinde. Aromatik halkanın karbon atomlarıyla birleşmiş bir ya da birkaç adet hidroksil grubu bulunduran doğal bileşenlerdir. Aromatik halkaya bağlı hidroksil grubu sayısı bir ise bu madde fenol iki ya da daha fazla ise polifenol adını alır. Fenolik bileşikler fenolik asitler ve flavonoidler olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Büyük çoğunluğu ise doğal flavonoidlerdir. Sekonder metabolizma yolları üzerinden sentezlenen ve bünyelerinde bir veya daha fazla benzen halkası bulunduran geniş bir organik molekül sınıfını temsil eder. Fenolik bileşiklerin temel yapısal özelliği, aromatik çekirdeğe doğrudan bağlı olan hidroksil (-OH) fonksiyonel grubudur. Bir hidroksil grubunun varlığı fenollerini tanımlarken, birden fazla hidroksil grubunun bulunması polifenollerini karakterize eder. Yapısal çeşitlilikleri ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle yoğun ilgi gören fenolik bileşikler, kimyasal yapılarına göre fenolik asitler ve flavonoidler gibi ana kategorilere ayrılmaktadır. Günümüzde tanımlanmış 8000'in üzerindeki fenolik maddenin büyük bir kısmını ise doğal kaynaklı flavonoidler oluşturmaktadır. Bu zengin çeşitlilik, bitki krallığında bu bileşiklerin evrimsel adaptasyon ve çevresel etkileşimlerdeki çok yönlü rollerini yansıtmaktadır. Miksomisetlerde görülen başlıca aromatik bileşikler arasında: Naftokinonlar: Fenolik yapıların oksidasyonu sonucu oluşan bu bileşikler, miksomisetlerin savunma mekanizmalarında önemli rol oynar. Antimikrobiyal özellik göstererek bakteriyel ve fungal rakiplere karşı koruma sağlar. Myxochelin gibi siderofor özellikli bileşikler: Bu aromatik yapılar demir bağlama kapasiteleri sayesinde mikrobiyal rekabette miksomisetlere avantaj sağlar. Poliketidler türevi fenolik bileşikler: Bunlar da genellikle pigment olarak görev yapar ve hem mikrobiyal savunmada hem de gelişimsel sinyalleşmede rol alabilir (Dembitsky ve ark.,2005).

3.5. Karbonhidratlar ve Polisakkaritler: Ekstraselüler polisakkaritler, selüloz türevleri bu grubun içerisinde. Miksomisetlerde sekonder metabolit olarak bulunan karbonhidratlar ve polisakkaritler, organizmanın metabolizmasında ve çevresel adaptasyon süreçlerinde önemli roller üstlenir. Bu bileşikler, hücre duvarının yapısal bütünlüğünü sağlayarak çevresel değişimlere karşı korunmalarını destekler ve özellikle plazmodium aşamasındaki hareketlilik ile diferansiyasyon süreçlerinde önemli işlevler gösterir. Ayrıca, karbonhidratlar enerji depolayarak besin kaynaklarının kıt olduğu dönemlerde organizmanın metabolizmasını sürdürebilmesini sağlar. Polisakkaritler, çevresel streslere karşı organizmanın korunmasında da kritik rol oynar. Osmoregülasyon sağlamak ve hücre su dengesini korumak gibi işlevlerle yüksek sıcaklık, kuraklık ve osmotik stres gibi koşullar-

da organizmanın hayatta kalma şansını artırır. Bunun yanı sıra, bazı miksomiset türlerinde üretilen polisakkaritler, antimikrobiyal etki göstererek patojenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturur ve organizmanın bağışıklık savunmasını destekler (Baba ve Akgül, 2025).

Bu bağlamda miksomisetlerde gözlenen polisakkarit üretimi, yalnızca yapısal ve metabolik bir unsur olmanın ötesinde, organizmanın çevresel stres koşullarına karşı biyokimyasal adaptasyon stratejilerinin bir parçası olarak değerlendirilmektedir. Özellikle plazmodium evresinde sentezlenen müsin benzeri polisakkaritler, yüzey gerilimini azaltarak hareketliliği kolaylaştırmakta ve organizmanın kurak veya toksik ortamlardan uzaklaşmasına olanak sağlamaktadır (Feest & Madelin, 1985). Ayrıca, bu polisakkaritlerin hidrofilik yapıları, hücre dışı matrisin viskoelastik özelliklerini düzenleyerek dışsal fiziksel etkilerin zararlı etkilerini azaltabilir. Son dönem çalışmalarda, miksomiset kökenli bazı ekstraselüler polisakkaritlerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve bu yönüyle potansiyel biyoteknolojik uygulamalara konu olabileceği belirtilmiştir (Tran ve ark., 2014).

3.6. Terpenoidler: Monoterpenler, diterpenler, triterpenoidler bu grubun içerisinde. Terpenoidler, özellikle antimikrobiyal koruma sağladığı ayrıca, terpenoidler, hücrel farklılaşma, hareket ve spor oluşumu süreçlerini etkiler. Çevresel faktörlere karşı adaptasyon sağlamak amacıyla oksidatif stresin yönetilmesinde ve hücre zarının stabilitesinin korunmasında etkili olabilirler. Bununla birlikte, terpenoidler aynı zamanda hücrel sinyal iletiminde de rol oynayarak, miksomisetlerin hayatta kalma ve üreme süreçlerinde önemli bir biyokimyasal işlevi yerine getirir. Bu biyolojik aktiviteler, terpenoidlerin miksomisetlerin sekonder metabolizma sürecinde kritik bileşikler olduklarını ortaya koymaktadır. Terpenoidler, karbonhidratlar, lipidler ve diğer organik bileşiklerle etkileşime giren biyolojik olarak aktif moleküllerdir. Miksomisetlerde terpenoidler, organizmaların çevresel streslere karşı savunmalarını artıran ve hayatta kalmalarını destekleyen kritik bileşikler olarak önemli bir rol oynar. Özellikle, terpenoidlerin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri, miksomisetlerin patojenlere karşı koruma sağladığını ve mikrobiyal rekabette avantaj sunduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra, terpenoidler, hücrel farklılaşma, hareket ve spor oluşumu gibi gelişimsel süreçlere etki ederek, miksomisetlerin evrimsel adaptasyonlarına katkıda bulunur. Terpenoidlerin çevresel faktörlere karşı adaptasyon sağlamak amacıyla oksidatif stresin yönetilmesinde ve hücre zarının stabilitesinin korunmasında da önemli bir rolü vardır. Bu biyokimyasal süreçler, miksomisetlerin yaşam döngülerinde kritik bir işlevi yerine getirir, çünkü terpenoidler hücrel yapıları koruyarak organizmanın dayanıklılığını artırır (Wink, 2015).

3.7. Antimikrobiyal ve Antifungal Metabolitler: Myxariocidin (antibakteriyel özellik), myxocidin (antifungal bileşik) bu gruba aittir. Miksomisetlerde bulunan bu metabolitler, miksomisetlerin bakteri, mantar ve diğer mikroorganizmalara karşı kendilerini savunmalarında önemli bir rol oynar. Antimikrobiyal metabolitler, bakteri hücrelerinin büyümesini engelleyerek veya onları öldürerek miksomisetleri enfeksiyonlardan korurken, antifungal metabolitler ise mantar patojenlerinin gelişimini baskılayarak miksomisetlerin hayatta kalma şansını artırır. Bu etkiler, miksomisetlerin doğal ekosistemlerdeki rekabet avantajını destekler ve besin kaynakları üzerindeki mikroorganizma baskısını azaltır. Ayrıca, bu metabolitlerin biyoaktif özellikleri, ilaç geliştirme potansiyelleri açısından da bilimsel araştırmaların odak noktasıdır. Miksomisetlerde bulunan sekonder metabolitler, özellikle antimikrobiyal ve antifungal özellikleri ile dikkat çekmektedir. Örneğin, myxariocidin ve myxocidin gibi bileşikler, miksomisetlerin antibakteriyel ve antifungal etkinliklerini sergileyen önemli metabolitlerdir. Myxariocidin, özellikle bakteriyel hücre duvarlarını hedef alarak bakteriyel büyümeyi inhibe ederken, myxocidin, çeşitli mantar türlerine karşı antifungal aktivite gösterir. Bu metabolitlerin, miksomisetlerin doğal ortamlarında kendilerini savunmalarına olanak tanıdığı ve mikrobiyal rekabette avantaj sağladığı öne sürülmektedir (Pawłowicz ve ark., 2025).

Sekonder metabolitler, miksomisetlerin çevresel stres faktörlerine karşı gösterdiği biyokimyasal tepkilerin önemli bir parçasıdır. Antimikrobiyal bileşikler, bakteriyel patojenleri öldürerek veya çoğalmalarını engelleyerek, miksomisetlerin bakteri enfeksiyonlarına karşı korunmasına yardımcı olur. Aynı şekilde, antifungal bileşikler mantar patojenlerinin gelişimini baskılayarak, bu protistlerin mantar enfeksiyonlarından korunmasını sağlar. Bu etkiler, miksomisetlerin çevresel ortamda daha iyi hayatta kalmalarını ve besin kaynakları üzerindeki mikroorganizma baskısını azaltmalarını sağlar (Pawłowicz ve ark., 2025).

Miksomisetlerin ürettiği bu biyoaktif bileşikler, yalnızca ekolojik rekabetin bir aracı olmanın ötesinde, farmasötik potansiyelleri açısından da büyük önem taşır. Antimikrobiyal ve antifungal etkiler, özellikle antibiyotik direnci ile mücadelede yeni tedavi seçenekleri sunma potansiyeli taşımaktadır. Dolayısıyla, miksomisetlerin doğal ürün araştırmaları bağlamında biyoprospeksiyon çalışmalarında yer alması, gelecekte ilaç geliştirme süreçleri için önemli fırsatlar yaratmaktadır (Barka ve ark., 2016).

3.8. İmmünojenik ve Antikanser Bileşikler:

Miksomisetlerde bulunan bazı sekonder metabolitler, immünojenik ve antikanser özellikler sergileyebilir. İmmünojenik etki bağışıklık sistemini

uyararak vücutun patojenlere veya kanser hücrelerine karşı savunmasını güçlendirebilir. Örneğin, bazı miksomiset metabolitleri, bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırarak tümör büyümesini baskılayabilir. Antikanser etkiler ise doğrudan kanser hücreleri üzerinde sitotoksik veya antiproliferatif mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Bu metabolitler, kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyebilir, apoptozisi (programlanmış hücre ölümü) tetikleyebilir veya anjiyogenezi (tümörün kan damarı oluşturması) inhibe edebilir. Ancak, bu etkilerin mekanizmaları ve klinik uygulamaları üzerine daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Polycefın (Non-toksik immünojenik bileşik) bu gruba aittir. Özellikle *Physarum polycephalum* tarafından sentezlenen polycefın ilaç uygulama sistemlerinde potansiyel kullanım alanları nedeniyle dikkat çekmektedir ([Ljubimova ve ark.,2007](#)).

4. SONUÇ

Miksomisetler, sekonder metabolitleri öncelikle karmaşık ekolojik etkileşimler ve rekabetçi ortamlar içinde hayatta kalma ve üreme stratejilerinin bir parçası olarak üretirler. Bu metabolitler, miksomisetlerin bulunduğu mikro çevredeki diğer mikroorganizmalarla (bakteriler, mantarlar vb.) rekabet etmelerine olanak tanıyan antimikrobiyal ve antifungal özellikler sergileyebilir. Böylece kaynaklara erişimlerini ve yaşam alanlarını güvence altına alırlar. Ayrıca, bazı sekonder metabolitler, avcı organizmalara karşı savunma mekanizması olarak işlev görebilir veya çevresel stres koşullarına (oksidatif stres, besin kıtlığı) adaptasyon sağlamada rol oynayabilirler. Bununla birlikte, bu bileşikler hücresel sinyalizasyon süreçlerinde de görev alarak, miksomisetlerin gelişimsel döngülerini (spor oluşumu, hareket) düzenlemede ve popölasyon dinamiklerini kontrol etmede önemli bir rol üstlenirler. Dolayısıyla, sekonder metabolit üretimi, miksomisetlerin karmaşık yaşam döngülerini sürdürmeleri ve ekosistemdeki yerlerini korumaları için kritik bir adaptasyon stratejisidir.

5. KAYNAKLAR

- Adl SM, Bass D, Lane CE, Lukes J, Schoch CL, Smirnov A, Agatha S, Berney C, Brown MW, Burki F, et al. (2019). Revisions to the classification, nomenclature, and diversity of Eukaryotes. *J. Eukaryot. Microbiol.* 66 (1), p. 4–119. <https://doi.org/10.1111/jeu.12691>.
- Alaca F ve Arslan N (2012). Sekonder metabolitlerin bitkiler açısından önemi. *Ziraat Mühendisliği Dergisi*, (358), 48–55.
- Avalos J and Limon BC (2021). Fungal Secondary Metabolism. *Encyclopedia*, 2(1), 1-13; <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2010001>.
- Baba H and Sevindik M (2022a). Myxomycetes diversity in Adana Province (Turkey) with two new records. *Phytotaxa*, 547 (1): 031–042.
- Baba H and Sevindik M (2023). Myxomycetes (Myxogastria) of Türkiye: A checklist 2023, 11(4), 98–110.
- Baba H and Akgül H (2025). Secondary metabolites (Biologically active substances) in Myxogastria I: Carbohydrates and their derivatives in: *International Studies in Science and Mathematics*, Serüven publishing, Chapter 5, p. 63–79, ISBN • 978-625-5552-90-7.
- Baba H, Gelen M ve Zümre M (2014a). Türkiye den ilk defa fimikol Miksomiset kaydı. *Mantar dergisi*, 5(1), 1-6. Doi:10.15138/Fungus.201456195.
- Baba H, Sevindik M, Doğan M and Akgül H (2020a). Antioxidant, antimicrobial activities and heavy metal contents of some Myxomycetes. *Fresenius Environmental Bulletin*, Volume 29 – No. 09/2020 pages 7840-7846.
- Bakır Ö (2020). Sekonder metabolitler ve rolleri. *Uluslararası Anadolu Ziraat Mühendisliği Bilimleri Dergisi*, 2(4):39-45, ISSN: 2667-7571.
- Barka EA, Vatsa P, Sanchez L, Gaveau-Vaillant N, Jacquard C, Klenk HP, Clement C, Ouhdouch Y, Wezel GPV (2016). Taxonomy, physiology, and natural products of Actinobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80 (1), 1-43. <https://doi.org/10.1128/mmb.00019-15>.
- Berdy J (2005). Bioactive microbial metabolites. *The Journal of Antibiotics*, 58(1): 1-26.
- Dembitsky VM, Rezanka T, Spížek J and Hanuš LO (2005). Secondary metabolites of slime molds (myxomycetes). *Phytochemistry*. Volume 66, Issue 7, Pages 747-769. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.02.017>.
- Dewick PM (2002). Secondary metabolism: The building blocks and construction mechanisms in medicinal natural products: A biosynthetic approach (2nd ed.). Wiley. Print ISBN: 9780471496403 |Online ISBN: 9780470846278 John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0470846275.ch2>.
- Eraslan EA, Altuntaş D, Baba H, Bal C, Akgül H, Akata I and Sevindik M (2021). Some biological activities and element contents of ethanol extract of wild edible mushroom *Morchella Esculenta*. *Sigma journal of engineering and natural sciences*, 39(1), pp. 24-28.

- Ergöl CC and Akgöl H (2011). Myxomycete diversity of Uludağ national park, Turkey. *Mycotaxon*, 116:479.
- Ergöl CC, Akgöl H and Oran RB (2016). New records of Mycetozoa taxa from Turkey. *Oxidation communications*, Vol. 39, No 2, 1615-1623.
- Farr ML (1981). *True Slime Molds*. Brown Comp. Dubuque Iowa.
- Feest A and Madelin MF (1985). A method for the enumeration of myxomycetes in soils and its application to a wide range of soils. *FEMS Microbiology Ecology*, 1 (2), 103-109.
- Gross H, Stockwell VO, Henkels MD, Nowak-Thompson B, Loper JE and Gerwick WH (2007). The Genomisotopic approach: A systematic method to isolate products of orphan biosynthetic gene clusters. *Chemistry & Biology* 14 (1), 53–63.
- Haindl M and Holler E (2005). Use of the giant multinucleate plasmodium of *Physarum polycephalum* to study RNA interference in the myxomycete. *Analytical Biochemistry*. Volume 342, Issue 2, Pages 194-199.
- Ing B (1999). *The Myxomycetes of Britain and Ireland*, Slough, England: The Richmond Publishing Co.
- Liu JK (2007). Secondary metabolites from higher fungi in China and their biological activity. *Drug. Discov. Ther.*, 1(2): 94-103.
- Ljubimova JY, Fujita M, Khazenzon NM, Lee BS, Wachsmann-Hogiu S, Farkas DL, Black KL and Holler E (2007). Nanoconjugate based on polymalic acid for tumor targeting. *Chem. Biol. Interact.* 30;171(2):195-203. doi: 10.1016/j.cbi.2007.01.015.
- Luckner M (1990). *Secondary metabolism in Microorganisms, Plants and Animals*, 3rd ed.; Springer: 563 pages, ISBN-10: 3662098407, Berlin, Germany.
- Mammadov R (2014). Tohumlu bitkilerde sekonder metabolitler. Nobel Akademik Yayıncılık, 1. Baskı, ISBN978-605-133-743-2. Sayfa Sayısı 428.
- Pawłowicz T, Wilamowski K, Puchlik M, Zebrowski I, Micewicz GM, Gabrysiak KA, Borowik P, Malewski T, Zapora E, Wołkowycki M and Oszako T (2025). Biologically active compounds in True Slime Molds and their prospects for sustainable pest and pathogen control. *Int. J. Mol. Sci.* 26, 1951. <https://doi.org/10.3390/ijms26051951>.
- Taira Z, Monmasu H and Ueda Y (2009). Innate host-defensive function of a hepatic lipid fraction produced in low-dose carbon tetrachloride-pretreated mice. *Anticancer Research*, 29 (3) 837-841.
- Tiring G, Satar S ve Özkaya O (2020). Sekonder metabolitler. *Bursa Uludaę Üniversitesi Ziraat Fakóltesi Dergisi*. 35(1), 203–215.
- Topçu ř ve Çölgeçen H (2015). Bitki sekonder metabolitlerinin biyoreaktörlerde üretilmesi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 8 (2): 09-29. ISSN: 1308-0040, E-ISSN: 2146-0132.

Tran TN, Yamamoto K, Namita T, Kato Y and Shimizu K (2014). Three-dimensional transillumination image reconstruction for small animal with new scattering suppression technique. *Biomedical Optics Express*, 5(5), pp. 1321-1335 <https://doi.org/10.1364/BOE.5.001321>.

Wikipedia. (2025). <https://en.wikipedia.org/wiki/Mycelium>.

Wink M (2015). Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines*, 2(3), 251-286. <https://doi.org/10.3390/medicines2030251>.